



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA
MOLECULAR**

CRISTINA MARIA DUARTE VALENTE

**“CRIAÇÃO DE UM PAINEL INDEL PARA AVALIAÇÃO DE VARIANTES
GÊNICAS ENVOLVIDAS NA REMODELAÇÃO ÓSSEA NO
DESENVOLVIMENTO FACIAL”**

Tese de Doutorado

Belém-PA

Dezembro/2022

CRISTINA MARIA DUARTE VALENTE

**“CRIAÇÃO DE UM PAINEL INDEL PARA AVALIAÇÃO DE VARIANTES
GÊNICAS ENVOLVIDAS NA REMODELAÇÃO ÓSSEA NO
DESENVOLVIMENTO FACIAL”**

Tese de Doutorado

Tese apresentada como requisito para obtenção do título de Doutor em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Pará, sob a orientação da Profa. Dra. Ândrea Kely Campos Ribeiro dos Santos.

Profa. Dra. Ândrea Kely Campos Ribeiro dos Santos

Orientador - UFPA

Prof. Dr. Sidney Emmanuel Batista dos Santos Examinador

Interno – UFPA

Prof. Dr. João de Jesus Viana Pinheiro

Examinador Externo – UFPA

Prof. Dra. Regina de Fátima Feio Barroso

Examinadora Externa – UFPA

Prof. Dra. Giovanna Chaves Cavalcante Examinador

Interno – UFPA

Belém-PA
Dezembro/2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

D812c Duarte Valente, Cristina Maria
CRIAÇÃO DE UM PAINEL INDEL PARA AVALIAÇÃO DE
VARIANTES GÊNICAS ENVOLVIDAS NA REMODELAÇÃO
ÓSSEA NO DESENVOLVIMENTO FACIAL / Cristina Maria
Duarte Valente. — 2022.
90 f. : il. color.

Orientador(a): Prof. Dr. Ândrea Kely Campos Ribeiro dos
Santos
Tese (Doutorado) - 0, Instituto de Ciências Biológicas,
Universidade Federal do Pará, Belém, 2022.

1. Prognatismo mandibular. 2. Retrognatismo mandibular.
3. Tipo facial. 4. Polimorfismo de nucleotídeo único. I. Título.

CDD 572.8

AGRADECIMENTOS

Este momento acaba por se tornar difícil de se fazer após tantas etapas ultrapassadas, talvez porque a vida não se coloca em análise de regressão e não é pelo valor p que descobrimos a significância das pessoas em nossa trajetória.

Primeiramente, e não poderia iniciar de outra forma, gostaria de agradecer a Deus por guiar meus passos, me iluminar nas horas mais difíceis, que não foram poucas e me dar tranquilidade quando minha ansiedade teimava em aparecer. Agradeço a Ele também por manter a minha família e amigos próximos ao meu lado, principalmente neste período tão difícil de pandemia, que acabou por subtrair pessoas importantes que fizeram parte da nossa vivência e agora ainda temos uma guerra que terá reflexos em todo o mundo.

Agradeço a meus pais, que me deram a vida e cuidaram com zelo da minha formação e educação e as minhas irmãs pela parceria durante a vida.

Agradeço especialmente as minhas amigas Helen P. Carneiro e Milene Raiol de Moraes; a primeira por me incentivar com palavras de encorajamento durante esta trajetória de dificuldades e obstáculos, um deles foi a Covid que me obrigou a ficar isolada e ter que parar com as atividades. Muitas vezes pensei em desistir, mas acabei, devido aos incentivos, terminando a tarefa por mim iniciada. À minha amiga de longa data, Milene, que compartilha comigo o “dom” de trabalhar demais e perseguir desafios, quero agradecer pela torcida diária pelo sucesso de meu trabalho, pela ajuda em todas as etapas de execução dele, principalmente na hora das análises de regressão onde meu cérebro costuma dar um “nó”.

Agradeço a minha orientadora, a Prof.^a. Dr.^a. Ândrea Kelly Campos Ribeiro dos Santos, que aceitou orientar e conduzir da melhor forma, as etapas diversas deste trabalho. Agradeço ao Prof. Dr. Sidney Santos, que me ajudou na escolha dos genes e desenho dos primers usados, devido a sua “expertise” na área genética. Ao Antonio Conde Modesto e Caio Silva pela ajuda na montagem do painel de genes avaliados.

Não poderia deixar de agradecer aos participantes da pesquisa, pessoas que doaram informações e material biológico, pois sem eles, não haveria a pesquisa que resultou no presente trabalho.

Agradeço a minha amiga, Fernanda Maia de Sousa, que permitiu minha presença e coleta em seu consultório.

A Dra. Flávia Xavier de Souza, que atende na Clínica DNTBRAS/Guamá (Dentistas do Brasil), por me apresentar aos seus pacientes e explicar a importância deste trabalho de pesquisa

para as futuras gerações. Em especial, agradeço a ANEO/Pa (Associação Nacional de Estudos Odontológicos/Pa) e ABO/Pa (Associação Brasileira de Odontologia/Pa), aos professores e alunos das turmas de Pós-graduação destas instituições de ensino, pela compreensão e colaboração no momento da coleta das amostras, que se mostra como uma das etapas mais difíceis de um trabalho de pesquisa, principalmente, por estarmos vivenciando um período pandêmico.

Agradeço aos professores da Pós-graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Pará, pelos ensinamentos que passaram em suas aulas, presenciais ou de forma online, os quais foram, são e serão muito importantes para mim e para a minha vida profissional, assim como agradeço aos funcionários, que fazem com que tudo funcione da melhor maneira possível.

Agradeço aos membros da banca examinadora, Prof. Dr. Sidney Emmanuel Batista dos Santos, Prof. Dr. João de Jesus Viana Pinheiro, Prof. Dra. Regina de Fátima Feio Barroso e x Prof. Dr. Antônio David Corrêa Normando, por terem aceitado participar da avaliação deste trabalho, e pela significativa contribuição para seu aprimoramento.

Para finalizar, agradeço a todos que contribuíram direta ou indiretamente para que as fases deste estudo, fossem vencidas, uma a uma e chegássemos à fase final.

Não poderia esquecer de agradecer a Universidade Federal do Pará (UFPA), onde sou funcionária concursada e me proporcionou realizar a minha graduação, especialização, mestrado e doutorado; ao LGHM, onde sou lotada desde o momento que passei no concurso para egresso na UFPA e onde desenvolvi minha pesquisa. A CAPES, FADESP pelo suporte financeiro.

RESUMO

A maloclusão tem elevada prevalência na população, e por este motivo é considerada um problema de saúde pública, por ter determinantes genéticos e ser influenciada por comportamentos, hábitos deletérios e outras patológicas. Como objetivos o estudo se propôs a identificar os fatores de risco nos marcadores investigados e criar um painel como ferramenta auxiliar de diagnóstico genético precoce. O estudo foi descritivo quantitativo, constituído por 142 indivíduos, da cidade de Belém/Pa, classificados em relação aos padrões esqueléticos e faciais utilizando a documentação pré-ortodôntica. Alguns fatores foram utilizados, como: idade, ausência de sintomas de disfunção temporomandibular, genes *MYO1H* e *MYO9B*, e quando associados, fundamentam o prognatismo. Indivíduos entre 18-29 anos ($p=0,015$; $OR=4,6$) apresentaram maior risco de prognatismo do que os entre 30-49 anos ($p=0,034$; $OR=3,5$); bem como os que apresentaram na *MYO1H ins* ($p=0,044$; $OR=1,9$) e *MYO9B - del/del* ($p=0,049$; $OR=3,2$). Em relação ao retrognatismo, a *MYO1H - del* ($p=0,046$; $OR=2,4$) apareceram também como fator de risco. O uso prolongado da mamadeira, e a deleção na *MYO5B* ($p=0,026$; $OR=2,1$), representou um aumento no risco de retrognatismo mandibular (classe II de Angle). A deleção no *FGFRL1* foi um fator de risco para homens ($p=0,008$; $OR=17,37$) e mulheres respectivamente ($p=0,010$; $OR=20,03$). A deleção no *COL18A1* ($p=0,049$; $OR=22,63$) foi um fator de risco para os homens enquanto a deleção no *MYO5B* ($p=0,016$; $OR=2,58$) e uso de chupeta/dedo ($p=0,002$; $OR=5,50$) foram fatores de risco para as mulheres. A deleção no *DUSP16 - del* ($p=0,042$; $OR=3,109$), o padrão facial braquifacial ($p=0,033$; $OR=1,100$) e o gênero feminino ($p=0,014$; $OR=3,152$) foram fatores de risco entre 30-49 anos. Nossos resultados sugerem algumas vias genéticas que desempenham importante papel na variação esquelética anteroposterior e vertical observada em pacientes com maloclusão e no tipo de maloclusão esquelética. Observamos associações que encorajam outros estudos no sentido de ampliar os conjuntos de dados, em outras populações, com outros perfis genéticos e ambientais, resultando em um conjunto de dados ainda mais influentes para confirmar nossos achados e possivelmente identificar novas variantes funcionais.

Palavras-Chave: Prognatismo mandibular; retrognatismo mandibular; tipo facial; Polimorfismo de nucleotídeo único.

ABSTRACT

Malocclusion has a high prevalence in the population, and for this reason it is considered a public health problem, as it has genetic determinants and is influenced by behaviors, deleterious habits and other pathological conditions. As objectives, the study proposed to identify the risk factors in the investigated markers and create a panel as an auxiliary tool for early genetic diagnosis. The study was quantitative descriptive, constituted by 142 individuals, from the city of Belém/Pa, classified in relation to skeletal malocclusion and facial pattern using preorthodontic documentation. Some factors were used, such as: age, absence of symptoms of temporomandibular disorder, *MYO1H* and *MYO9B* genes, and when associated, they support prognathism. Individuals aged between 18-29 years ($p=0.015$; OR=4.6) had a higher risk of prognathism than those aged between 30-49 years ($p=0.034$; OR=3.5); as well as those who presented in *MYO1H - del* ($p=0.044$; OR=1.9) and *MYO9B - del1/del1* ($p=0.049$; OR=3.2). In relation to retrognathia, *MYO1H - del* ($p=0.046$; OR=2.4) also appeared as a risk factor. Prolonged use of the bottle, and the deletion in *MYO5B* ($p=0.026$; OR=2.1), represented an increased risk of mandibular retrognathism (Angle class II). Deletion in *FGFRL1* was a risk factor for men ($p=0.008$; OR=17.37) and women ($p=0.010$; OR=20.03). Deletion in *COL18A1* ($p=0.049$; OR=22.63) was a risk factor for men while deletion in *MYO5B* ($p=0.016$; OR=2.58) and pacifier/finger use ($p=0.002$; OR=5.50) were risk factors for women. Deletion in *DUSP16 - del* ($p=0.042$; OR=3.109), brachyfacial facial pattern ($p=0.033$; OR=1.100) and female gender ($p=0.014$; OR=3.152) were risk factors between 30-49 years old. Our results suggest some genetic pathways that play an important role in the anteroposterior and vertical skeletal variation observed in patients with malocclusion and in the type of skeletal malocclusion. We observed associations that encourage further studies to expand the datasets, in other populations, with other genetic and environmental profiles, resulting in an even more influential dataset to confirm our findings and possibly identify new functional variants.

Keywords: Mandibular prognathism; mandibular retrognathism; facial type; Single nucleotide Polymorphism;

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 - Crescimento mandibular.....	15
Figura 02 - Hiperplasia Condilar Mandibular.....	16
Figura 03 - Tomografia computadorizada mostrando a hipoplasia condilar do lado direito.....	17
Figura 04 - Osso maxilar e suas relações com outras estruturas faciais.....	18
Figura 05 - Fenda Palatina.....	18
Figura 06 - Correção cirúrgica do lábio leporino.....	19
Figura 07 - Sentido real de crescimento da maxila.....	19
Figura 08 - Tipos de maloclusões.....	21
Figura 09 - Classe I de Angle.....	22
Figura 10 - Maloclusão de Classe I de Angle, com mordida aberta anterior.....	23
Figura 11 - Classe II da Angle.....	23
Figura 12 - Classe II, overjet acentuado. E paciente com padrão facial de Classe II, deficiência mandibular, apresentando perfil acentuadamente convexo, ângulo nasolabial normal e linha queixo-pescoço curta.....	24
Figura 13 - Paciente com padrão facial de Classe II, 2ª divisão, subdivisão direita, de Angle.....	25
Figura 14 - Classe III de Angle e Prognatismo grave.....	26
Figura 15 - Paciente com padrão facial de Classe III, antes (1) e depois (2) do Tratamento com cirurgia ortognática.....	26
Figura 16 - Mandíbula com ângulo normal.....	27
Figura 17 - Variações da altura do ramo e do ângulo mandibular.....	27
Figura 18 - Face equilibrada normocefálica com musculatura correspondente.....	28
Figura 19 - Face dolicocefálica com musculatura correspondente.....	29
Figura 20 - Face braquicefálica com musculatura correspondente.....	29
Figura 21 - Coleta de células orais através do raspado da mucosa.....	44
Figura 22 - Acondicionamento do material coletado em tubos ependorf.....	44
Figura 23 - Análise indicando as associações de proteínas funcionais e físicas e a cor das linhas indicam o tipo de evidência de interação, gerado pela	

	ferramenta String.....	46
Figura 24 -	Mostra os 4 marcadores marcados em azul (<i>FGFRL</i> , <i>COL18A1</i> , <i>COL18AX</i> , <i>MYO1H</i> e <i>DUSP16</i>) onde vemos o alelo de inserção presente no <i>FGFRL</i> , <i>COL18A1</i> , <i>MYO1H</i> E <i>DUSP16</i>) e o alelo de deleção presente no gene <i>COL18AX</i> . E os dois marcadores marcados em verde (<i>MYO9B</i> E <i>MYO5B</i>). Destacamos na região escolhida do gene <i>MYO9B</i> , existem duas mutações de deleção na mesma região analisada.....	47
Figura 25 -	Mostra os 4 marcadores marcados em azul (<i>FGFRL</i> , <i>COL18A1</i> , <i>COL18AX</i> , <i>MYO1H</i> e <i>DUSP16</i>) onde vemos o alelo de inserção/deleção presente no <i>FGFRL</i> e <i>MYO1H</i> , o alelo de inserção no <i>COL18A1</i> e <i>DUSP16</i> e o alelo de deleção presente no gene <i>COL18AX</i> . Nos dois marcadores marcados em verde, podemos observar as duas deleções presentes na mesma região do gene 48 <i>MYO9B</i> e uma inserção/deleção no gene <i>MYO5B</i>	
Figura 26 -	Imagens obtidas do painel INDEL no GeneMapper. Mostra os 4 marcadores marcados em azul (<i>FGFRL</i> , <i>COL18A1</i> , <i>COL18AX</i> , <i>MYO1H</i> e <i>DUSP16</i>) onde vemos o alelo de inserção presente no <i>FGFRL</i> , <i>COL18A1</i> , <i>MYO1H</i> e <i>DUSP16</i> . No gene <i>COL18AX</i> , observamos o alelo de deleção. Nos dois marcadores marcados em verde, podemos observar as uma deleção região do gene <i>MYO9B</i> e no gene <i>MYO5B</i>	48
LISTA DE GRÁFICOS		
	Gráfico 01 - Classificação dos padrões esquelético com a distribuição da ancestralidade no <i>boxplot</i>	53
	Gráfico 02 - Classificação dos padrões faciais com a distribuição da ancestralidade no <i>boxplot</i>	54
	Gráfico 03 - Classificação dos padrões esquelético e facial com a presença de apinhamento dentário.....	54
	Gráfico 04 - Distribuição <i>plots</i> da ancestralidade.....	55
	Gráfico 05 - Representação Gráfica Genotipagem dos Marcadores Informativos de Ancestralidade	55

LISTA DE ABREVIACOES

6-FAM	Fluorocromo 6-FAM (Azul)
ACTN3	Gene alfa-actinina-3
ABO/PA	Associação Brasileira de Odontologia /Sessão Pará
ANB°	Ângulo formado pela intersecção das linhas NA e NB
ANEQ/PA	Associação Nacional de Estudos Odontológicos/Sessão Pará
CA	Canadá
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
COL1A1	Gene cadeia de colágeno tipo I alfa 1
COL2A1	Gene cadeia de colágeno, tipo II, alfa 1

COL18A1	Gene cadeia de colágeno, tipo XVIII, alfa 1
COL 18AX	Gene cadeia de colágeno, tipo XVIII, alfa X
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DUSP6	Fosfatase de especificidade dupla 6
DUSP16	Fosfatase de especificidade dupla 16
EDN1	Gene endotelina 1
EUA	Estados Unidos da América
FADESP	Fundação de Amparo e Desenvolvimento da Pesquisa
FGFRL1	Gene receptor tipo 1 do fator de crescimento de fibroblastos
FGFR2	Gene receptor 2 do fator de crescimento de fibroblastos
GHR	Gene receptor do hormônio do crescimento
GWAS	Estudos de associação genômica
HEX	Fluorocromo HEX (verde)
IGF1	Gene insulina como fator de crescimento 1
INDEL	Mutações de Inserção ou Deleção
LGHM	Laboratório de Genética Humana e Médica
LIZ	Marcador de peso molecular LIZ (laranja)
MIA	Marcadores Informativos de Ancestralidade
MYO1H	Gene Miosina 1H
MYO5B	Gene Miosina VB
MYO9B	Gene Miosina IXB
NBa-PtGn°	Ângulo formado pela intersecção da linha BaN com PtGn (Eixo Facial)
NED	Fluorocromo NED (amarelo)
PAX5	Gene codificador da Proteína de caixa emparelhada Pax-5
PAX7	Gene codificador da Proteína de caixa emparelhada Pax-7
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PCs	Componentes principais
PM	Prognatismo Mandibular
SNAI3	Gene repressor transcricional da família Snai 3
SNPs	Polimorfismos de nucleotídeo único
TBX5	Gene Fator de transcrição T-box TBX5
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TWIST1	Gene Twist da família bHLH fator de transcrição 1
UFPA	Universidade Federal do Pará
Or-me	plano entre o ponto orbital e ponto mentoniano
Co-go	plano entre o ponto condílio e ponto gônio

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 -	Artigos incluídos nesta revisão associados à maloclusão e influências genéticas.....	32
Tabela 02 -	Funções das proteínas codificadas pelos genes relacionados à remodelação óssea.....	34
Tabela 03 -	Caracterização técnica dos marcadores incluídos no painel.....	46

Tabela 04 -	Frequência de fatores dependentes e independentes.....	50
Tabela 05 -	Frequência genotípica dos marcadores do tipo INDEL.....	51
Tabela 06 -	Dados demográficos de acordo com a classificação esquelética (Classe I/Classe II/Classe III)	52
Tabela 07 -	Dados demográficos de acordo com padrão facial (Braquifacial/Mesofacial/ Dolicofacial).....	53
Tabela 08 -	Relação entre Prognatismo e Prognatismo familiar e as variáveis <i>MY01H</i> , <i>MY09B</i> , Padrão esquelético, <i>DUSP16</i> , Idade, sintomas de DTM e amamentação,.....	56
Tabela 09 -	Relação entre Retrognatismo e Retrognatismo familiar e as variáveis <i>MY01H</i> , <i>MY09B</i> , Padrão esquelético, <i>DUSP16</i> , Idade, sintomas de DTM e amamentação,.....	56
Tabela 10 -	Relação entre a utilização de mamadeira por tempo prolongado e as variáveis <i>DUSO16</i> , <i>MY05B</i> , <i>MY09B</i> , amamentação, sintomas de DTM, idade e apinhamento dentário.....	57
Tabela 11 -	Relação entre a presença de apinhamento dentário e as variáveis padrão facial, amamentação, utilização prolongada de chupeta ou dedo e utilização de mamadeira, quando.....	57
Tabela 12 -	Relação entre gênero masculino e as variáveis padrão facial, <i>FGFRL1</i> , <i>COL18A1</i> , <i>MY09B</i> , utilização de chupeta ou dedo por tempo prolongado e sintomas de DTM,.....	58
Tabela 13 -	Relação entre gênero feminino e as variáveis padrão facial, <i>FGFRL1</i> , <i>COL18A1</i> , <i>COL18AX</i> , <i>MY01H</i> , <i>MY09B</i> , <i>MY05B</i> , amamentação, utilização de chupeta ou dedo por tempo prolongado e utilização de mamadeira,.....	58
Tabela 14 -	Relação entre a faixa etária de 18-29 anos e as variáveis faixas etárias de 30-49 anos e 50-70 anos.	59
Tabela 15 -	Relação entre a existência de sintomas de disfunção temporomandibular e as variáveis <i>DUSP16</i> , padrão esquelético, gênero feminino, prognata e retrognata,.....	60

Tabela 16 -	Relação entre o uso de chupeta ou dedo por tempo prolongado e as variáveis <i>DUSP16</i> , <i>padrão esquelético</i> classe I, <i>FGFRL1</i> , <i>MYO1H</i> , <i>MYO9B</i> , <i>MYO5B</i> , gênero feminino, prognatismo, retrognata, amamentação, sintomas de DTM, padrões faciais braquifacial e Mesofacial e idade 18-29 anos e 30-49 anos,.....	60
--------------------	---	----

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	12	
1.1	A MANDIBULA	15	
1.1.1	Crescimento e Desenvolvimento mandibular.....	15	
1.2	A MAXILA	18	
1.2.1	Crescimento e Desenvolvimento maxilar.....	19	
1.3	MALOCCLUSÕES	20	
1.3.1	Classificação das Maloclusões segundo Angle.....	21	
1.3.1.1	Maloclusão Classe I de Angle.....	22	
1.3.1.2	Maloclusão Classe II de Angle.....	23	
1.3.1.2.a	Classe II- Divisão 1 de Angle.....	24	
1.3.1.2.b	Classe II- Divisão 2 de Angle.....	25	
1.3.1.3	Maloclusão Classe III de Angle.....	25	
1.4	ETIOLOGIA DAS MALOCCLUSÕES	26	
1.5	A ORTOPEDIA FUNCIONAL DOS MAXILARES		E
	A		
	ORTODONTIA BASEADAS NO GENOMA	30	
1.5.1	Genes Associados ao Prognatismo ou Retrognatismo Maxilar e Mandibular.....	31	
2	JUSTIFICATIVA	39	
3	OBJETIVOS	40	4
	METODOLOGIA	41	4.1
	Caracterização da Amostra e Locus da Pesquisa.....	41	
4.2	Período da Coleta de Dados.....	42	
4.3	Aspectos Éticos.....	42	
4.4	Análise Crítica de Riscos e Benefícios do Estudo.....	42	
4.5	Critérios de Inclusão.....	43	
4.6	Critérios de Exclusão.....	43	
4.7	Instrumentos da Coleta de Dados.....	43	

4.8	Análise dos Dados.....	43	
4.9	Análise Genéticas.....	43	
4.10	Extração e Quantificação de DNA.....	44	
4.11	Análises Estatísticas.....	44	
4.12	Seleção de marcadores INDEL.....	45	4.13
	Genotipagem.....	46	
4.14	Determinação da Ancestralidade.....	48	
5	RESULTADOS	50	
6	DISCUSSÃO	61	
7	CONCLUSÃO	73	
8	REFERÊNCIAS	75	
9	APÊNDICES	86	
9.1	Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	86	
9.2	Apêndice B – Artigo Submetido.....	89	
9.3	Apêndice C – Questionário.....	90	
9.4	Apêndice D – Aceite Cômite de Ética.....	91	

1. INTRODUÇÃO

A maloclusões podem ser definidas como desordens de desenvolvimento do complexo craniofacial, que afeta os maxilares, língua e músculos da face. Fatores genéticos e ambientais são as principais causas da má oclusão (Oliveira, 2015). Sua etiologia é primariamente genética com influências do meio ambiente e comportamentos como a utilização de alimentos de textura macia que exigem menos do sistema mastigatório, infecções respiratórias, perda prematura de dentes decíduos e, especialmente, hábitos de sucção não nutritiva. O padrão de crescimento facial é um importante fator genético que contribui para o desenvolvimento das más oclusões e que pode influenciar também no tratamento escolhido para algumas anomalias (Knoll, 2015).

A maloclusão pode ser considerada um problema de saúde pública, pois apresenta alta prevalência e causa impacto social devido a interferência na qualidade de vida dos indivíduos (Peres et al., 2002). O entendimento dos efeitos físicos, sociais e psicológicos causados por esta patologia é importante, uma vez que fornece compreensão das consequências da maloclusão na vida das pessoas (Cunningham & Hunt, 2001; Zhang et al., 2006). Ainda há um limitado número de pesquisas que medem o impacto da maloclusão na qualidade de vida das pessoas (O'Brien et al., 2007).

As maloclusões ocupam a terceira posição na escala de prioridades e de problemas de saúde bucal no Brasil. Em nosso país uma parcela muito pequena da população tem acesso regular aos serviços de atendimento odontológico (Tomita et al., 2000). Os resultados publicados no suplemento de saúde da *Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios* (PNAD), realizada em 1998 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), englobou dados referentes à morbidade, ao acesso e à utilização dos serviços, dentre outros aspectos relacionados à saúde (IBGE, 1998). Neste estudo, verificou-se que houve uma prevalência de utilização de serviços odontológicos, no último ano, de apenas 33%, e que 18,7% dos brasileiros nunca haviam consultado um dentista (Araújo et al., 2009).

Os resultados principais sobre a Pesquisa Nacional de Saúde Bucal (Ministério da Saúde, 2012), em relação à condição de oclusão dentária, avaliadas pelo índice de Foster e Hamilton, contemplaram as cinco regiões do país. Observou-se, naquele período, que 77,1% das crianças de cinco anos apresentaram oclusão normal para chave de caninos (classe I), variando de 70,3% na região sul a 82,4% na região centro-oeste. No Brasil, classes II e III de caninos foram observadas em 16,6% e 6,4%, respectivamente, destacando-se que a Região

Norte (12,3%) que apresentou, significativamente, menor prevalência de chave de caninos de classe II do que a Região Sul (22,1%) (Ministério da Saúde, 2012).

Características normais de sobressaliência na idade de 5 anos variaram de 60,8% na Região Sul a 71,2% na Região Norte, observando-se que a prevalência de sobressaliência aumentada foi significativamente menor nas Regiões Norte (15,6%) e Centro-Oeste (18,0%) quando comparadas à prevalência na Região Sul (33,1%). A presença de um trespasse horizontal negativo na região de incisivos e caninos (mordida cruzada anterior), esteve presente em apenas cerca de 3,0% no Brasil, sem variação significativa entre as regiões. Maior variação foi observada com relação à presença de mordida aberta anterior que é uma maloclusão que se caracteriza por um trespasse vertical negativo entre os dentes anteriores, quando os dentes posteriores estão em oclusão. A Região Norte apresentou menor prevalência (5,9%) do que a Região Nordeste (12,3%), a Região Sul (18,9%) e o Brasil (12,1%). No Brasil, assim como em todas as regiões, a prevalência de mordida cruzada posterior, que se caracteriza pela relação anormal vestibulo-lingual de um ou mais dentes da maxila, com um ou mais dentes da mandíbula, quando os arcos dentários estão em relação cêntrica, não variou de maneira significativa. A menor prevalência desse agravo foi encontrada na Região Norte (10,1%) (Nascimento et al., 2013).

Observou-se ainda que, aos 12 anos de idade, a presença de oclusão considerada normal, segundo o Índice de Estética Dental (DAI), foi semelhante em todas as regiões, com prevalência de cerca de 60%. A Região Norte apresentou a menor prevalência (7,4%) de oclusopatias severas do que a Região Sudeste (13,0%). No Brasil, a prevalência de oclusopatia severa aos 12 anos de idade foi de 7,1% e nenhuma variação significativa foi observada entre as regiões.

Oclusopatias são anomalias do crescimento e do desenvolvimento, que afetam principalmente os músculos e ossos maxilares, no período da infância e da adolescência; que podem produzir desde desvios estéticos nos dentes e/ou face, distúrbios funcionais na oclusão, mastigação, deglutição, fonação e respiração. As prevalências de oclusopatias, severa e muito severa dos 15 aos 19 anos de idade foram iguais a 6,6% e 10,3%, respectivamente, não sendo encontradas diferenças significativas entre as regiões (Ministério da Saúde, 2012).

As maloclusões, resultantes de alterações no crescimento e desenvolvimento facial do indivíduo, podem ser causadas por padrões neuromusculares atípicos determinados por hábitos deletérios, que podem resultar em modificações na posição dos ossos e conseqüentemente dos dentes promovendo alterações no Sistema Estomatognático (Tomita et al., 2000).

O tratamento destas anomalias esqueléticas faciais confronta os profissionais da Ortopedia Funcional dos Maxilares e Ortodontia que devem procurar meios para melhorar o equilíbrio facial destes indivíduos e corrigir a maloclusão. Isto é dependente do tipo de crescimento dos maxilares. Assim sendo, o tratamento dos desvios esqueléticos dos maxilares pode ser facilitado se o crescimento deles possa ser previsto. O crescimento facial é controlado pela herança genética e pelas influências ambientais que o indivíduo sofre. A propensão genética é expressiva no tamanho, forma e posição das estruturas que compõem o crânio e a face do indivíduo, dentre eles a maxila e a mandíbula, sendo informações cruciais para o desenho de tratamento e prognóstico adequado e individualizado (Dudas, 1973; Andrade, 2017).

Uma das questões centrais da ortodontia moderna é como as descobertas na área da genética afetarão diretamente os conceitos e as abordagens no tratamento ortodôntico e de que forma os fatores genômicos e epigenéticos podem ser manipulados e introduzidos no tratamento individual de cada paciente (Leite, 2017). Segundo Carlson (2015), surgiu a partir do ano 2000 a era da ortopedia funcional dos maxilares/ortodontia, baseadas no avanço das análises moleculares de genes em animais e humanos. A investigação de tais disfunções começou a abordar efeitos específicos de variações de genes para fatores de crescimento e citocinas, de que forma estes poderiam afetar o desenvolvimento e movimento dentário (Vastardis, 2000; Iwasaki, 2006), reabsorção radicular (Low, 2005; Abass, 2008; Lages, 2009), dor na articulação temporomandibular (Her Herken, 2001) e a avaliação da maturação esquelética (Masoud, 2009).

Após 2010, o papel das variações genéticas passou a ser mais relevante, devido as descobertas dos polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs), moléculas reguladoras, tais como os microRNAs, bem como grupos mais complexos de genes, ou haplótipos, no estudo do crescimento e desenvolvimento dento facial. (Ting, 2011; He, 2012; Ikuno, 2014).

Cada vez mais testes de diagnóstico com base genômica, proteômica e metabolômica estão sendo desenvolvidos por pesquisadores com a intenção de que se possa diagnosticar e prever precocemente o prognóstico que os pacientes terão em função do tratamento direcionado. Ao se aplicar o conhecimento genético no campo da ortopedia funcional dos maxilares/ortodontia aumentaremos o diagnóstico diferencial atual e com isto teremos respostas mais eficazes no tratamento das disfunções orofaciais (Zanardi, 2012).

A percepção das variações genéticas nos pacientes ortodônticos poderia permitir que profissional da Odontologia selecionasse tratamentos dento faciais e ortodônticos iniciais que

pudessem impedir ou minimizar o desenvolvimento das discrepâncias orofaciais dentre elas as maloclusões de Classe I, II e III de Angle, sendo esta última, a classe III de Angle, considerada a mais difícil em termos de controle e de tratamento, normalmente levando seu portador às cirurgias ortognáticas para a melhora de seu perfil (Xue, 2014).

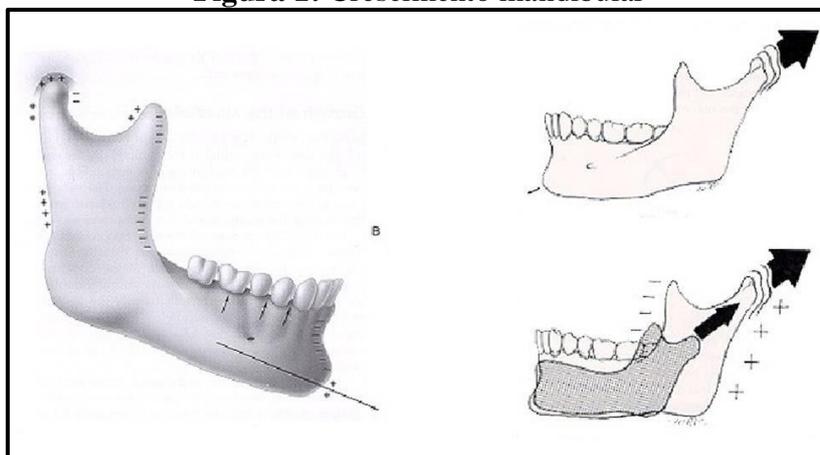
1.1. A MANDÍBULA

1.1.1. Crescimento e Desenvolvimento Mandibular

Durante o crescimento pós-natal, a mandíbula é o osso facial com maior potencial de crescimento vertical apresentando maior variação morfológica individual. A mandíbula ostenta atividade de crescimento endocondral e periósseo, resultado de aposição superficial e remodelação (Ramalhão, 2009).

Os côndilos crescem em direção à articulação sofrendo pressão direta, portanto o crescimento é resultado de regiões onde existe pressão a níveis acima da tolerância da membrana de tecido mole do osso (Figura 1). Assim sendo, o tecido ósseo de origem endocondral, formado em associação com a cartilagem condilar, localiza-se apenas na porção medular do côndilo, e os córtices ósseos envolventes são produzidos pela atividade osteogênica do perióstio e do endóstio, que não estão relacionadas a forças compressivas, mas estão associadas com tensão, devido às inserções de músculos e tecido conjuntivo.

Figura 1: Crescimento mandibular

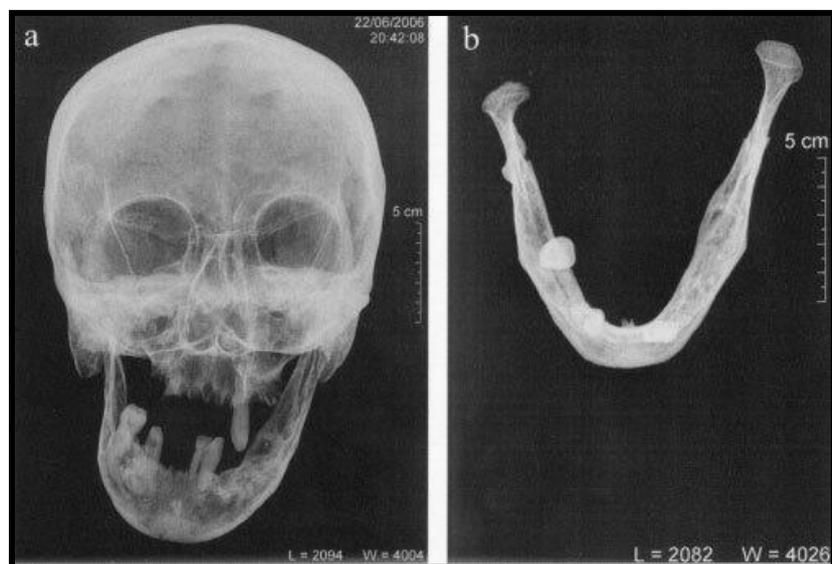


Fonte: <http://ortodontiauniville.blogspot.com/2018/04/crescimentoda-mandibula-mandibula-tem.html>

Desse modo, é sobretudo o crescimento vertical condilar, que vai desempenhar um importante papel adaptativo entre estas duas zonas limite (Kreia, 2011). Por estas características, o côndilo mandibular, que é coberto por cartilagem na articulação temporomandibular, e ainda que seja uma cartilagem com características distintas das placas epifisárias ou das sincondroses, é

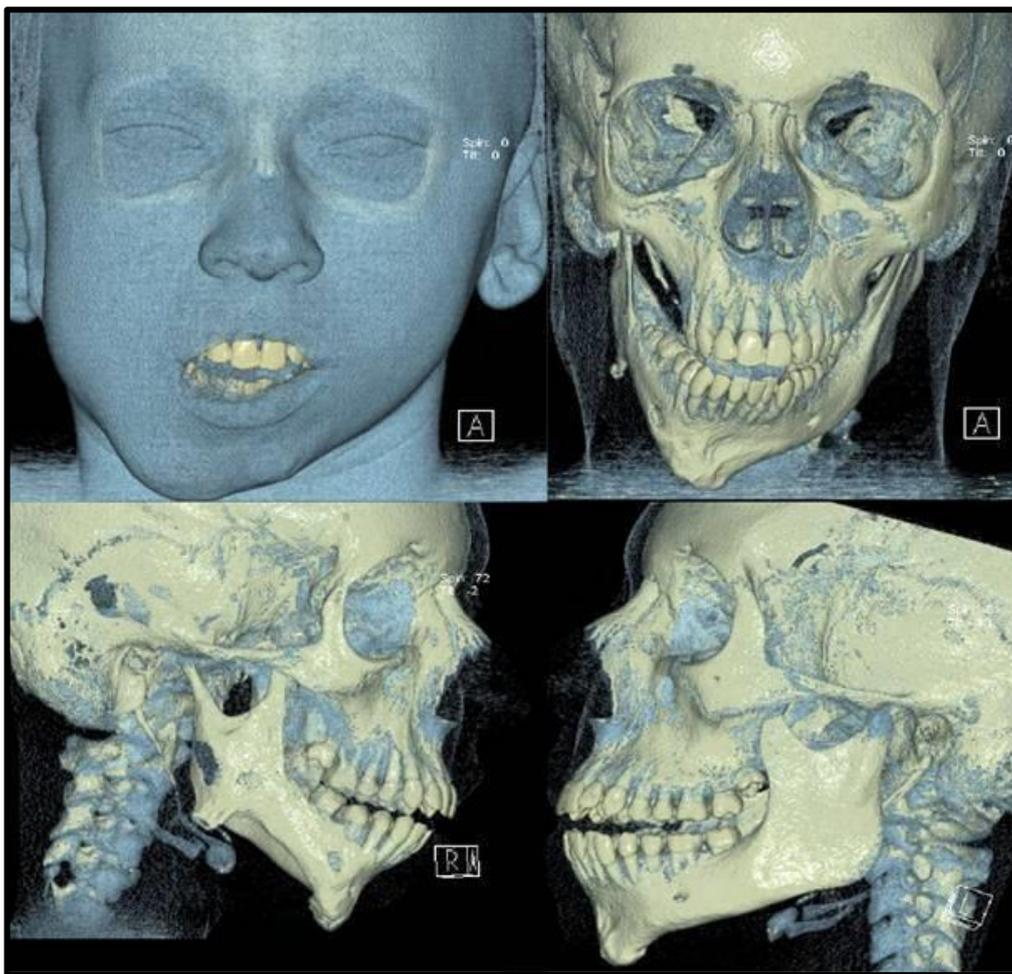
igualmente afetada por fenômenos de hiperplasia (proliferação de células) (Figura 2) e de hipoplasia (diminuição de células) (Figura 3) (Ramalhão, 2009).

Figura 2: Hiperplasia Condilar Mandibular



Fonte: <https://goshgur195.wordpress.com/2012/03/12/mandibular-condylar-hiperplasia/>. Acesso em 25/02/2018.

Figura 3: Tomografia computadorizada mostrando a hipoplasia condilar do lado direito. Verifica-se, ainda, encurtamento do ramo ascendente da mandíbula e consequente defeito de desenvolvimento do corpo da mandíbula do lado afetado; Reconstruções Tridimensionais. A- Com tecido mole e B, C e D- janela de tecido ósseo em várias vistas.



Fonte: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-18462016000300801

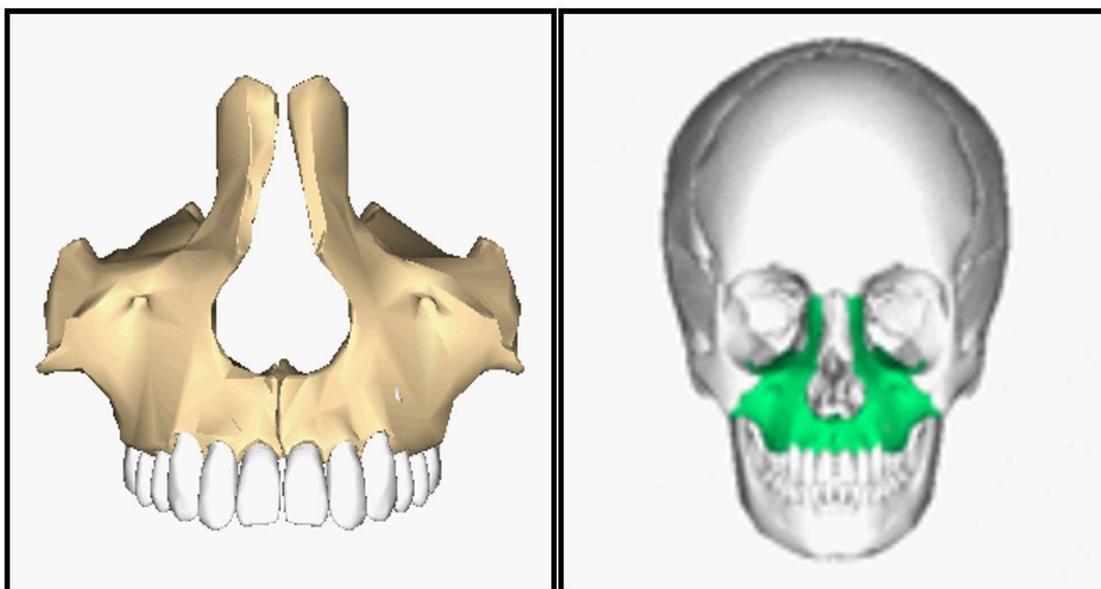
As anomalias congênitas que afetam a cavidade glenóide e condilar ocorrem frequentemente no terceiro trimestre de gestação. Estas podem ser de dois tipos: crescimento deficitário ou excessivo. O crescimento deficitário traduz-se em aplasia ou hipoplasia condilar, que quando se apresenta de forma unilateral constitui a síndrome de microssomia hemifacial, que por sua vez pode estar associada a outras síndromes congênitas. O crescimento mandibular implica em um aumento da sua atividade, principalmente no centro do seu crescimento (côndilo), ainda

que também possa afetar a mandíbula de forma mais generalizada (Ramirez-Yañez, 2004; Fonseca, 2015).

1.2. A MAXILA

É um osso plano e irregular, que suporta os dentes superiores, envolvida na formação da órbita, nariz e palato desempenhando papel importante na mastigação e na comunicação do indivíduo (Figura 4).

Figura 4: Osso maxilar e suas relações com outras estruturas faciais. Por Anatomography - en: Anatomography (setting page of this image), CC BY-SA 2.1 jp,



Fonte: <https://www.sanarmed.com/resumo-de-ossos-da-face>

Fonte: <https://www.odontoup.com.br/anatomia-da-maxila/>

A má formação nesta sutura intermaxilar provoca o “defeito” conhecido como fenda palatina e/ou lábio leporino (Figuras 5 e 6) (Miachon, 2014).

Figura 5: Fenda Palatina



Fonte: <https://jornaldentistry.pt/news/artigos/compreender-a-sinergia--genetica-da-fenda-palatina-labio-leporino>. Acesso em 01/07/2019.

Figura 6: Correção cirúrgica do lábio leporino

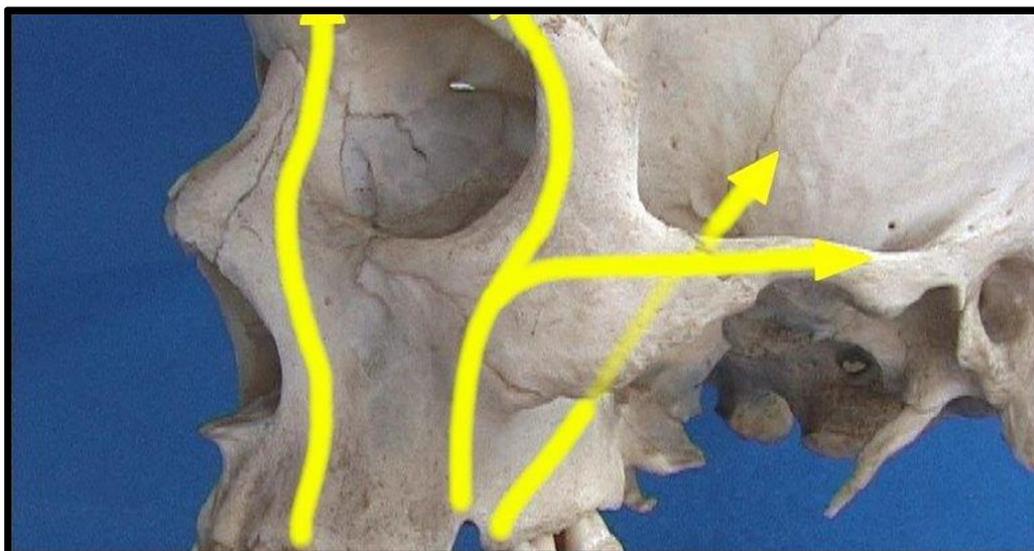


Fonte: <https://www.saude.rj.gov.br/viver-melhor/noticias/2017/02/labio-leporino-uma-em-cada-650-criacas-nascidas-no-brasil-pode-ter-oproblema>. Acesso em 01/07/2019.

1.2.1. Crescimento e Desenvolvimento Maxilar

A maxila é um osso de origem exclusivamente intramembranoso, que tem seu crescimento e desenvolvimento resultante da aposição óssea nas suturas que a conectam ao crânio e à base do crânio, e pela remodelação de superfície (Monini et al., 2013). O processo pelo qual se dá o crescimento dos ossos faciais é extremamente dinâmico e complexo. A maxila cresce para todas as direções (Figura 7), através de centros de crescimento: Suturas (palatina mediana (crescimento lateral) e transversa (crescimento anteroposterior); Tuberosidade maxilar; Processo Alveolar (Arco Maxilar); Palato; Processo Zigomático da Maxila, Seios Maxilares e Assoalho das Fossas Nasais e da Órbita (Neto et al., 2003).

Figura 7: Sentido real de crescimento da maxila



Fonte: www.uni-leipzig.de/~Kfo/GNE/images/theorie

Na fase pós-natal e na fase adulta, ocorrem alterações contínuas que atingem a arquitetura óssea interna e externa. Medidas cefalométricas revelaram crescimento contínuo do complexo craniofacial em todas as faixas etárias em homens e mulheres. Tais mudanças diferenciais de tamanho, que variam de indivíduo para indivíduo, foram observadas em várias regiões da face. Em média, esse aumento gira em torno de 2-10 %, principalmente nos tecidos moles; com mudanças que se assemelham às que ocorrem na adolescência, porém em menor magnitude e grau (Araújo et al., 2002). As alterações observadas no esqueleto facial adulto parecem ser a continuação do padrão observado durante a fase de maturação que segundo Brodie, em 1942, demonstrou que o padrão morfogenético é estabelecido aos três meses pós-natal, não se alterando após essa idade. A base do crânio, o revestimento da cabeça do côndilo mandibular e o septo nasal têm origem em modelo cartilaginoso, e os demais ossos em modelo intramembranoso (Silva, 2016).

1.3. MALOCLUSÕES

A definição mais completa e a mais exata do que seria uma oclusão normal é:

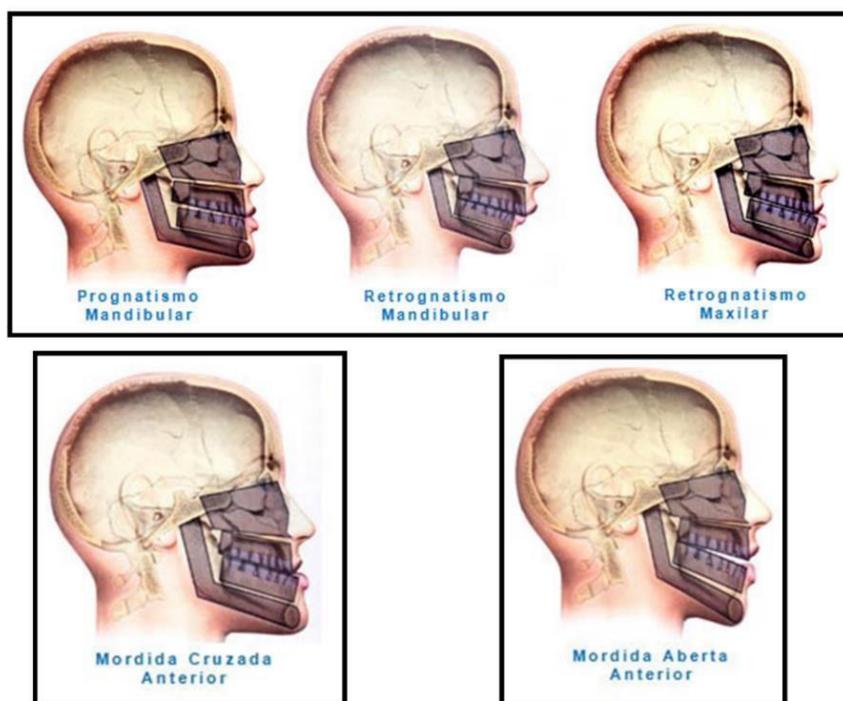
“um complexo estrutural composto fundamentalmente por dentes e ossos basais, caracterizado pela relação normal dos chamados planos inclinados dos dentes, que estão individual e coletivamente localizados em harmonia arquitetônica com seus respectivos ossos basais e com a anatomia craniana, exibem corretos contatos interproximais e inclinações axiais e possuem, associados a eles, crescimento, desenvolvimento e localização normais dos tecidos adjacentes” (Strang, 1950) (Figura 8).

Portanto, a maloclusão, seria toda variação da oclusão normal, porém, esse conceito, apesar de correto, faz com que praticamente a totalidade dos casos se enquadrem na classe das

más oclusões, uma vez que a oclusão normal, definida por Strang, é uma situação inatingível na prática (Yamaguto et al., 2005).

Assim, é preferível se referir à maloclusão (figura 8), como sendo toda oclusão que difere daquela excelente para determinado paciente, respeitando certos parâmetros preconizados por Angle em 1899 que criou sua classificação, agrupando as maloclusões em três grandes grupos, e até hoje, é a classificação mais utilizada na Odontologia (Pinto et al., 2008). Devido as inúmeras formas e intensidades pelas quais uma oclusão pode variar da oclusão dentária normal, no início do século, fez-se necessário uma nomenclatura que permitisse o intercâmbio científico entre os profissionais e mais do que isso, era preciso agrupar o maior número de casos em um menor número de grupos possível, para que se estabelecesse uma conduta terapêutica sistemática (Garbin et al., 2010).

Figura 8: Tipos de maloclusões.



Fonte: <https://facecare.com.br/project/o-que-e-cirurgia-ortognatica/> Acesso em 31/07/2019

1.3.1. Classificação das Maloclusões segundo Angle

Uma classificação, quando possível, deve concentrar as seguintes qualidades: ser completa, simples, precisa, prática e lógica. Nenhuma das classificações sobre as maloclusões,

preenchem todos estes pré-requisitos, porém, a classificação de Angle, publicada em 1899 é a mais utilizada, atualmente, por ser simples, prática, lógica e didática (Pinto et al., 2008).

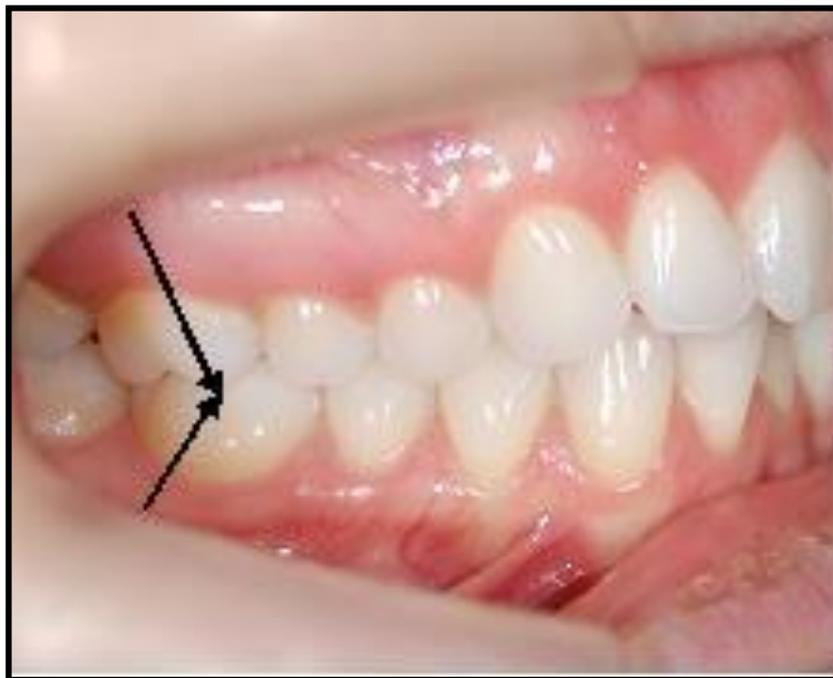
Baseia-se em três princípios básicos, segundo Strang (1950):

1. Existe uma posição normal no sentido anteroposterior para o corpo da mandíbula com seu arco dentário em relação à anatomia craniana.
2. O arco dentário superior, estando localizado sob uma base fixa, é mais ou menos estável em relação à anatomia craniana, e os primeiros molares permanentes neste arco podem ser usados como dentes chaves para analisar o relacionamento com o arco dentário mandibular e com o corpo da mandíbula sobre o qual está localizado.
3. Se há modificações nas posições dos molares superiores em suas relações com a anatomia craniana, estas podem ser detectadas pelas posições axiais dos dentes superiores, especialmente os caninos.

1.3.1.1. Maloclusão Classe I de Angle

A mandíbula e o arco dentário inferior estão em uma posição normal em relação à base craniana, com os primeiros molares em chave de oclusão em ambos os lados da arcada com função muscular também dentro da normalidade, ocorrendo apenas o mau posicionamento dentário (Figura 9). Comumente, notamos a presença de apinhamento dentário, mordida aberta (Figura 10) ou sobremordida exagerada.

Figura 9: Classe I de Angle.



Fonte: <https://profissaodentista.com/2016/04/23/classificacao-de-angle/>

Podemos observar ainda, a protrusão dos dentes anteriores superiores e inferiores, com todo o segmento posterior bem relacionado. Esse tipo de maloclusão é denominada de bi protrusão, e insere-se na classe I de Angle, no caso em que os molares estejam em chave de oclusão (Fonseca et al., 2018).

Apesar de serem os casos de maloclusão com maior incidência, não são os mais tratados, pois geralmente a estética não é tão comprometida. A Figura 10 ilustra um caso típico de Classe I com desalinhamento dentário e mordida aberta anterior. Notar que a estética facial não é comprometida pela maloclusão (Alves et al., 2018).

Figura 10: Maloclusão de Classe I de Angle, com mordida aberta anterior.

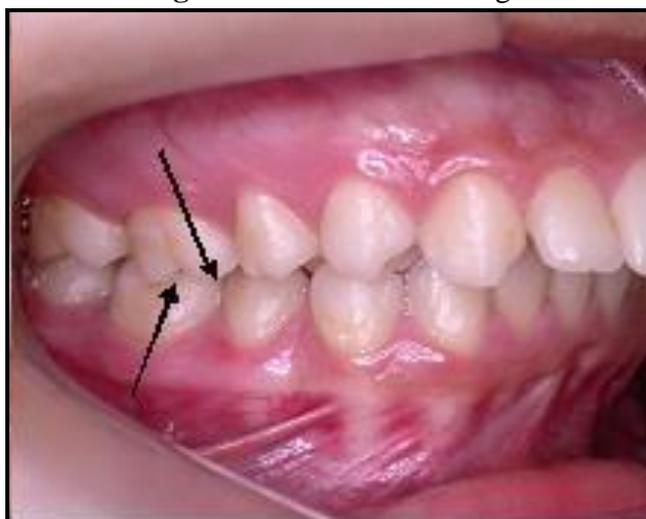


Fonte: https://www.dentalpress.com.br/portal/wp-content/uploads/2013/09/BBO_v18_n02_fig01.jpg

1.3.1.2. Malclusão Classe II de Angle

Neste tipo de maloclusão, a mandíbula e o arco dentário inferior estão posicionados distalmente em relação ao arco dentário superior e à base craniana (Figura 11). A cúspide mésovestibular do primeiro molar superior oclui anteriormente ao sulco mésovestibular do primeiro molar inferior (Naveda-Araque et al., 2017).

Figura 11: Classe II de Angle

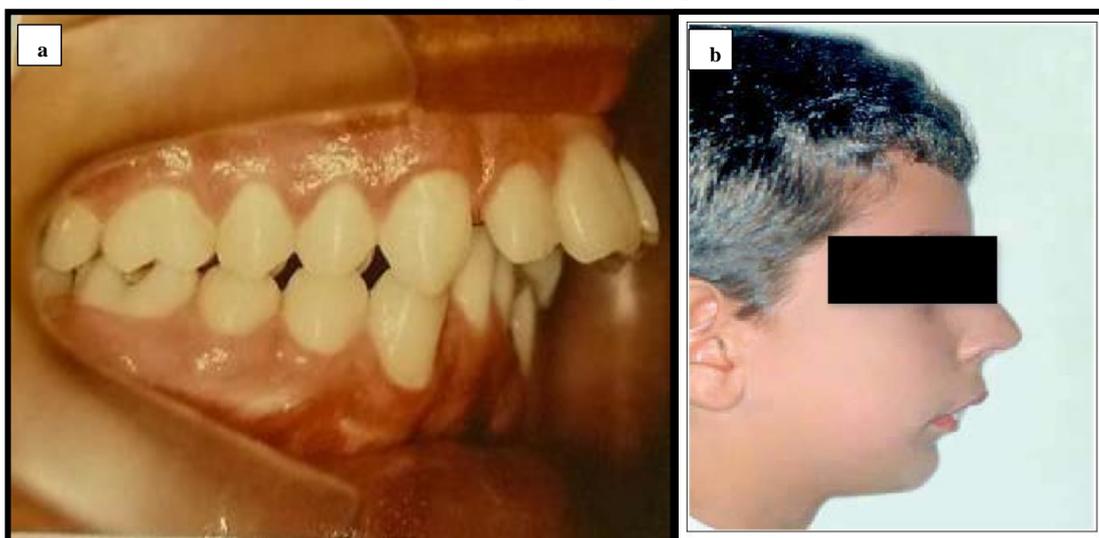


Fonte: <https://profissoadentista.com/2016/04/23/classificacao-de-angle/>

1.3.1.2. a. Classe II- Divisão 1 de Angle

A relação molar é a descrita acima, mas, os incisivos superiores encontram-se projetados vestibularmente (Figura 11). Assim, comumente observamos a presença de sobre mordida exagerada e *overjet* acentuado. A função muscular geralmente é anormal. Devido a presença de *overjet* acentuado, o lábio inferior repousa encostado à face lingual dos incisivos superiores, agravando ainda mais o *overjet*, mantendo a desarmonia (Figura 12 a-b). Em geral estes pacientes são respiradores bucais com o arco superior normalmente atrésico. A relação de distocclusão dos molares pode estar presente em apenas um dos lados da arcada, caracterizando a subdivisão direita ou esquerda, dependendo do lado onde ocorre a relação de Classe II (NavedaAraque et al., 2017).

Figura 12: (a) Classe II, *overjet* acentuado; (b) Paciente com padrão facial de Classe II, deficiência mandibular, apresentando perfil acentuadamente convexo, ângulo nasolabial normal e linha queixo-pescoço curta.



Fonte: <https://www.liderodontologia.com.br/blog/extra%C3%A7%C3%A3o-de-pr%C3%A9-molares-superiores-em-tratamento-de-paciente-classe-ii>. Fonte: <https://www.research.net/figure/FIGURA-1-Paciente-com-padro-facial-de-classe-II-deficiencia-mandibular>

1.3.1.2. b. Classe II- Divisão 2 de Angle

A relação molar é de Classe II, e os incisivos centrais superiores têm inclinação axial vertical e os laterais possuem inclinação axial normal ou vestibular (Schroeder, 2010) (Figura 13). A sobre mordida é bastante exagerada, como ilustra o caso abaixo:

Figura 13: -Paciente com padrão facial de Classe II, 2ª divisão, subdivisão direita, de Angle, incisivos superiores e inferiores com excessiva verticalização, sobre mordida exagerada de 100%, desvio das linhas médias superior e inferior de 3mm para direita, falta de espaço para erupção do dente 13 e alinhamento de outros dentes, mordidas cruzadas dentárias e arcadas atrésicas.



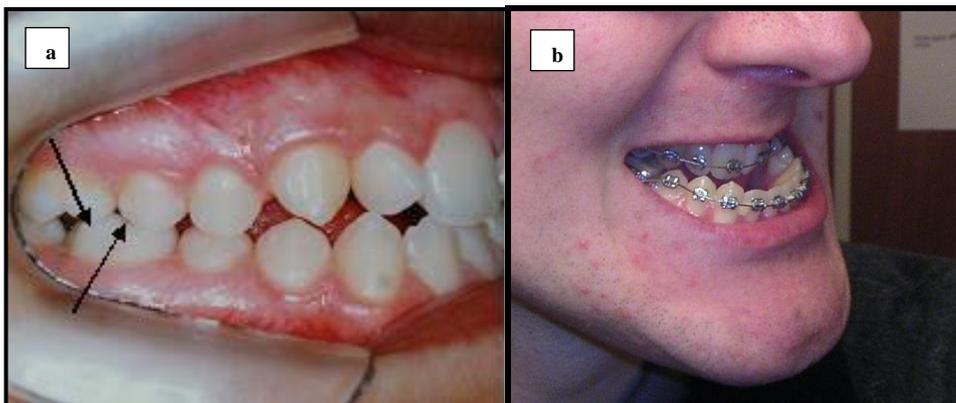
Fonte: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-94512010000300016

1. 3.1.3. Maloclusão Classe III de Angle

Nas maloclusões de Classe III de Angle, tanto a mandíbula quanto o arco dentário inferior posicionam-se mesialmente em relação à maxila e à base craniana. Devido a esta relação óssea, a cúspide mésovestibular do primeiro molar superior oclui distalmente ao sulco mésovestibular do primeiro molar inferior (Figura 14). Normalmente ocorrem nos arcos dentais compensações como a inclinação lingual dos dentes anteriores inferiores e a projeção dos anteriores superiores, na tentativa de estabelecer contato anterior (Figura 14a). Porém, nos casos mais graves não é rara a presença de mordidas cruzadas anteriores (Figura 14b). Também podem estar presentes as subdivisões direitas ou esquerda. Os casos mais graves, só podem ser corrigidos através das cirurgias ortognáticas (Figura 15) (Fernandes et al., 2019).

Figura 14: (a) Classe III de Angle; (b) Prognatismo grave: Nos casos em que existe deformidade esquelética moderada ou grave, está sempre indicado o tratamento orto-cirúrgico

que pode envolver osteotomia de avanço da maxila; de recuo mandibular ou bi maxilar (na qual, ambos, os movimentos citados são realizados simultaneamente).



Fonte: <https://profissaodontista.com/2016/04/23/classificacao-de-angle/>;
Fonte: http://www.anm.org.br/conteudo_view.asp?id=2437&descricao=

Figura 15: Paciente com padrão facial de Classe III, antes (1) e depois (2) do Tratamento com cirurgia ortognática.



Fonte: <http://saude.hi7.co/classe-iii-556a715e745b5.html>.

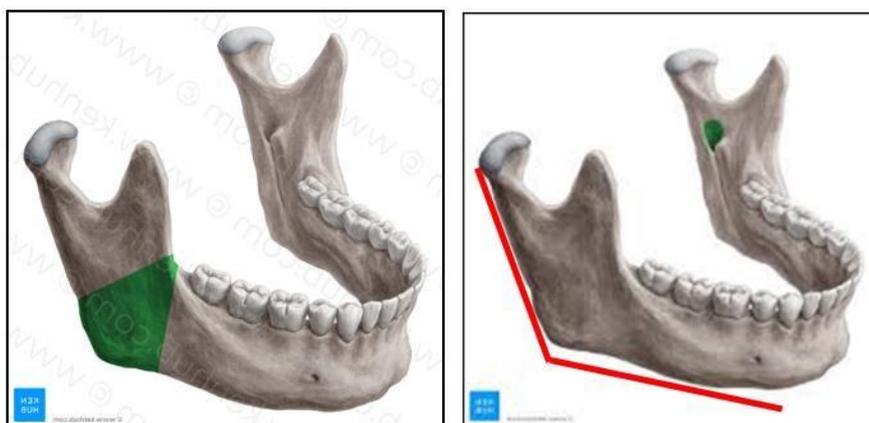
1.4. Etiologia das Maloclusões

Segundo Martins (2000) os fatores etiológicos das discrepâncias orofaciais são complexos e multifatoriais, sem a determinação de um agente etiológico específico. Dentre estes fatores, podemos destacar os sistêmicos (enfermidades e traumas), psicológicos (resultado das características emocionais como depressão e ansiedade) e estruturais (alterações oclusais determinadas por um agente etiológico específico) (Nogueira, 2014).

Em relação à forma da face, a literatura disponível sugere a existência de uma transmissão hereditária. Estudos sugerem que na fase em que se inicia o desenvolvimento da

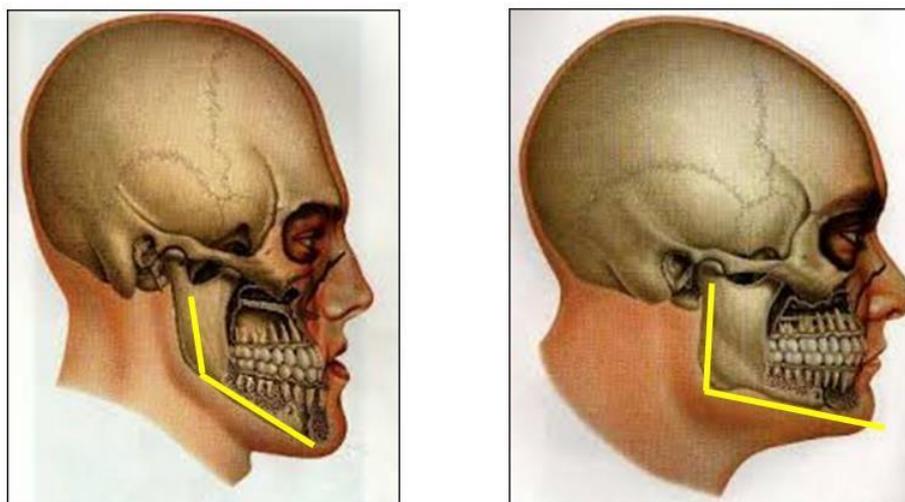
mandíbula ocorre a segregação de vários genes que também interferem na altura facial e na posição da mandíbula (Figuras 16 e 17), ambos apresentando um elevado componente hereditário em seu desenvolvimento. No que diz respeito à maxila e mandíbula, a desregulação de certas vias de sinalização resulta em alterações na forma facial, como prognatismo/retrognatismo maxilar e mandibular (Andrade, 2017).

Figura 16: Mandíbula com ângulo normal.



Fonte: <https://www.kenhub.com/pt/library/anatomia/a-mandibula>

Figura 17: Variações da altura do ramo e do ângulo mandibular.



Fontes: <https://www.kenhub.com/pt/library/anatomia/a-mandibula> e www.ortoperfil.com.br/modulo/area_aluno/arquivos/apostilabiotipos_faciais.pdf

As discrepâncias orofaciais são a expressão física e bioquímica da constituição genética de um indivíduo que definimos como fenótipo. A morfogênese e o consequente desenvolvimento da face são dos eventos mais complexos da embriogênese humana e ocorrem entre a quarta e a quinta semana de gestação (Kayserili et al., 2009; Liu et al., 2012). A sua complexidade anatômica, assim como o início precoce do seu desenvolvimento, torna estas

estruturas mais propensas a alterações genéticas e ambientais, o que se reflete na elevada incidência de anomalias craniofaciais. Estas constituem um dos defeitos congênitos mais comuns, apresentando consideráveis consequências a nível funcional, estético e social (Liu et al., 2012; Brugmann et al., 2010).

A formação e desenvolvimento facial, nos humanos, é, em parte, determinada por fatores genéticos, requerendo uma ação integrada entre vários genes que codificam fatores de transcrição e moléculas sinalizadoras, elementos estes essenciais para a sua formação e diferenciação (Kayserili et al., 2009; Pallares et al., 2015). Contudo, a relação entre a variação genética e o desenvolvimento craniofacial ainda não é bem compreendida (Pallares et al., 2015).

Até recentemente, pouco se sabia sobre a influência destes genes e suas vias no crescimento craniofacial. O consórcio FaceBase (<https://www.facebase.org/>) oferece acesso a um repositório central de imagens da superfície facial 3D e a recursos de DNA para dados normativos (Moreno Uribe et al., 2015). Fenótipos faciais humanos foram avaliados quantitativamente por Liu et al. (2012). Eles se basearam em análises estatísticas de pontos de referência obtidos de imagens tridimensionais de ressonâncias magnéticas da cabeça. Os resultados obtidos neste estudo apontam para que alguns traços craniofaciais, tais como, a altura facial e a posição da mandíbula, sejam mais hereditárias do que outros. A morfologia dos ossos craniofaciais parece ser determinada, sobretudo pela influência genética, sendo pequena a interferência de fatores ambientais (Liu et al., 2012).

Em relação ao tipo facial, (Ono E et al., 2007), relata que indivíduos mesofaciais ou normocefálicos são aqueles que possuem crescimento facial harmônico e equilibrado, que crescem proporcionalmente, tanto em altura, quanto em profundidade (Figura 18).

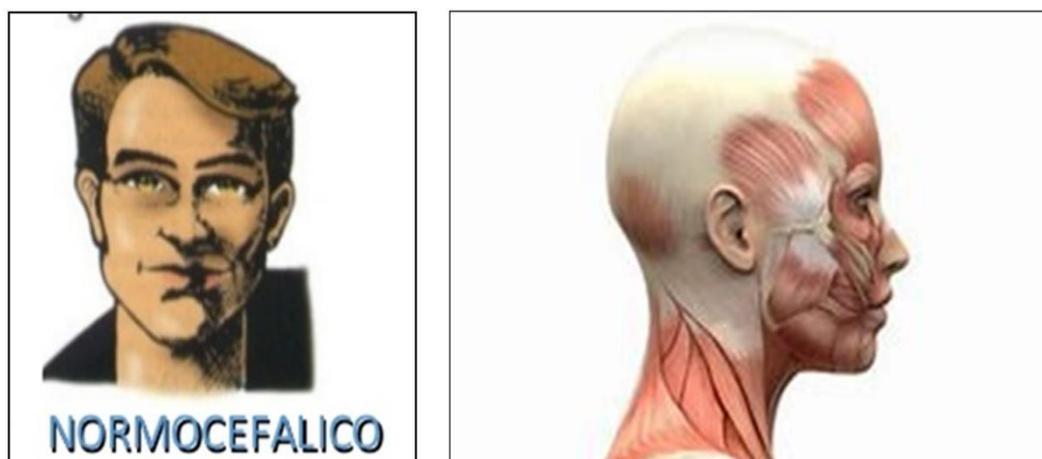
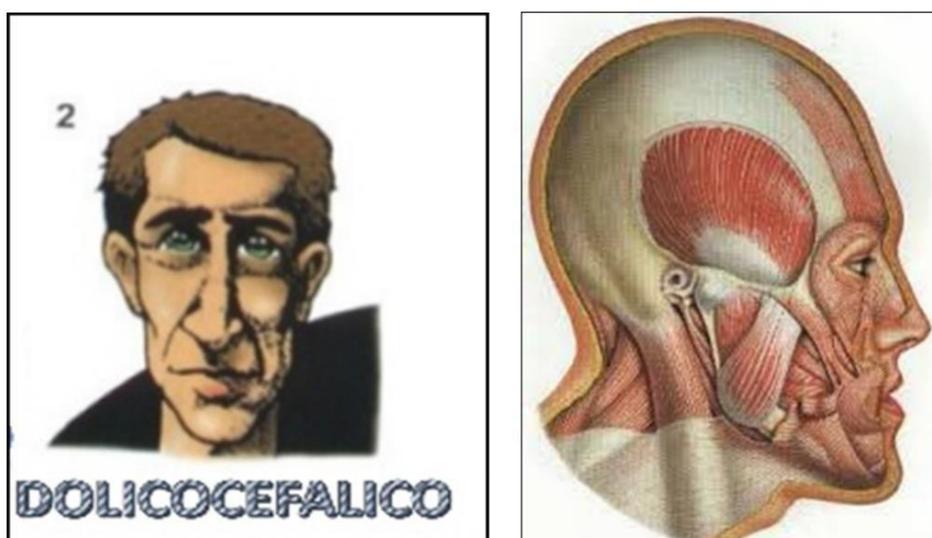


Figura 18: Face equilibrada normocefálica com musculatura correspondente

Fonte: <http://sandramerlo.com.br/musculatura-de-fala-ii/>
<https://pt.slideshare.net/lupismend/hospital-de-especialidades-peditricas-perfil->

Jefferson (2004) afirmou que a proporção áurea se relaciona com tipo facial, e é encontrada na face mesofacial, considerada padrão universal de harmonia facial. Indivíduos mesofaciais tendem a apresentar poucos problemas de Disfunção Temporomandibular (DTM) ou outros problemas fisiológicos, em relação aos dolicofaciais e braquifaciais.

Enoki et al., 2004; investigaram as regiões responsáveis pelas variações de padrões faciais que resultam num predomínio de crescimento vertical da face nos indivíduos dolicofaciais (Figura 19) e horizontal nos braquifaciais (Figura 20). Fields et al., (1984), afirmaram que as discrepâncias verticais da face se devem principalmente à altura do ramo mandibular, diminuída nos dolicofaciais (Figura 19) e aumentada nos braquifaciais (Figura 20). **Figura 19:** Face dolicocefálica com musculatura correspondente



Fonte: <http://sandramerlo.com.br/musculatura-de-fala->
<https://pt.slideshare.net/lupismend/hospital-de-especialidades-peditricas-perfil-facial/2ii/>

Figura 20: Face braquicefálica com musculatura correspondente



Fonte: <http://sandramerlo.com.br/musculatura-de-fala-ii/>
<https://pt.slideshare.net/lupismend/hospital-de-especialidades-peditricas-perfil-facial/2>

Esse fato pode ser observado também por meio da razão entre os planos formados entre o ponto orbital e mentoniano com os pontos condílio e gônio (Or-Me/Co-Go), proporção áurea nos mesofaciais, aumentada nos dolicofaciais e diminuída nos braquifaciais.

Mack, 1996 e Enoki et al., 2004 relacionaram o padrão braquifacial à diminuição da altura facial inferior e, conseqüentemente, da altura facial total. Segundo Bhat et al., 1985, o tipo braquifacial resulta da associação de altura do ramo mandibular aumentada e altura facial anterior diminuída. Essa associação justifica os planos horizontais serem quase paralelos entre si nestes indivíduos (Figura 20).

Com efeito, a morfologia facial é do interesse de uma variedade de áreas científicas que tratam da evolução craniofacial (antropologia), reconstrução e identificação faciais forenses (ciência forense), reconhecimento facial (ciência da computação), previsões de crescimento e desenvolvimento facial (ortodontia clínica) e percepção dos traços faciais nas interações sociais (sociologia) e psicologia (Djordjevic et al., 2016).

Portanto, a compreensão da base genética para a variação facial tem importantes implicações para a saúde (Shaffer JR. et al., 2016). O estudo da contribuição genética na formação dos traços faciais específicos de cada indivíduo e seus descendentes, efetivamente, tem especial interesse para diversas áreas médicas e odontológicas na atuação direta na modulação da morfologia humana (Weinberg SM. et al., 2013).

1.5. A ORTOPEDIA FUNCIONAL E A ORTODONTIA BASEADA NO GENOMA

O grande desafio encontrado por parte dos profissionais na atualidade, são as correções das grandes discrepâncias orofaciais, hoje, normalmente corrigidas com as cirurgias ortognáticas, que consistem basicamente em reposicionar cirurgicamente as bases ósseas incorretas,

buscando o equilíbrio funcional e a harmonia facial, uma vez que, a maioria dos indivíduos, quando procuram o profissional, já estão em fase final do crescimento esquelético (Andrade, 2017).

Normalmente, a alteração facial em que a correção é mais procurada é o Prognatismo mandibular (PM), que resulta de um crescimento discrepante e em excesso do osso mandibular em relação à maxila que por sua vez, na maioria dos casos tem um crescimento subdesenvolvido causando transtornos oclusais consideráveis, afetando as funções normais daquele indivíduo.

Sua prevalência varia entre diferentes populações e é relativamente comum. A maior incidência é observada em populações asiáticas (entre 10 e 15%), e a menor incidência ocorre em populações de origem europeia (1%), (Li, 2010). Na atualidade, a internet e as redes sociais têm ocupado um lugar de destaque cada vez maior na vida das pessoas; conseqüentemente, sem levarmos em conta o fator funcional como mastigação e fonação, a estética facial tem estado em maior destaque. Como consequência, tem-se notado uma procura aumentada das cirurgias também para a realização de avanços mandibulares, nos casos em que a mandíbula ficou subdesenvolvida e das mentoplastias para a obtenção de um perfil satisfatório (Siqueira et al., 2007).

Tais cirurgias, são normalmente realizadas em hospital sob anestesia geral e o pós-operatório é cercado por uma série de cuidados onde o processo de recuperação pode ser de médio a longo prazo. Neste sentido, o grande desafio na área da genômica, seria o de “prever” determinados padrões do desenvolvimento craniofacial, baseado na variação individual *versus* tendência populacional minimizando ou evitando, portanto, a necessidade da cirurgia ortognática principalmente em pacientes sob risco. Neste novo campo, há necessidade da interação entre a Genômica e a Odontologia, combinando os conhecimentos do genoma humano com as novas tecnologias de informação, biotecnologias e nanotecnologia no sentido de proporcionar tratamentos individualizados e com melhores resultados (Fernandes, 2019).

1.5.1. Genes Associados ao Prognatismo ou Retrognatismo Maxilar e Mandibular

A partir de uma revisão de literatura nas bases de dados Medline, Lilacs, Embase e ISI, no período compreendido entre 2017 e 2021 (Tabelas 1 e 2), foi possível identificar determinados genes que podem estar envolvidos no prognatismo/retrognatismo maxilar e mandibular e podem ser usados como base para diagnósticos precoces destas maloclusões. As palavras-chave utilizadas foram “prognatismo mandibular”, “má oclusão esquelética”,

“genética”, “classe III de Angle”, “classe II de Angle” e suas correspondentes em inglês, "Mandibular prognatism", "skeletal malocclusion", "genetics", "Class III of Angle", "Class II of Angle", "Class I of Angle".

Tabela 1. Artigos incluídos nesta revisão associados à maloclusão e influências genéticas.

População Estudada	Estudo	Metodologia	Amostra	Genes candidatos	Região cromossômica	Loci candidatos
I: 24 pacientes Classe III Idade média: 7,3 Sexo: - Origem: Asiático II: 17 pacientes Classe I Idade média: 7,3 Sexo: - Origem: Asiática	Sasaki Y et al., 2009	Estudo de associação	Células epiteliais da cavidade oral	<i>GHR</i>	-	-
I: 28 pacientes Classe III Idade média: 34,77 Sexo: - Origem: Latino II: 29 pacientes Classe I Idade média: 34,77 Sexo: - Origem: Latino	Frazier-Bowers S et al., 2009	"Genome-wide linkage " "Análise de ligação de todo o Genoma"	Sanguínea (PureGene kit, Genra Systems, Minneapolis, MN, USA)	<i>IGF1</i> <i>HOXC</i> <i>COL2A1</i>	-	5 loci: 1p22.1, 3q26.2, 11q22, 12q13.13 e 12q23) (ZLR = 2,93)
I: 44 pacientes Classe III Idade média: 34,77 Sexo: - Origem: Caucásiano, africanos, latinos e asiáticos. II: 35 pacientes Classe I Idade média: 34,77 Sexo: - Origem: Caucásicos africanos, latinos e asiáticos	Tassopoulou-Fishell M et al., 2012	Estudo de associação	Salival Oragene DNA Self Collection kits (DNA Genotek Inc., Ottawa, ON, Canada)	<i>IH - MYO1H</i>	rs10850110 (Alelo "G")	-
I: 211 pacientes Classe III Idade: 17,3 Sexo: 103 F e 108 M Origem: Asiático II: 224 pacientes Classe I Idade: 18,1 Sexo: 109 F e 115 M Origem: Asiático	Xue F et al., 2014	Estudo de associação e "Linkage analysis"	Sanguínea (Omega Bio-Tek DNA purification kit, Doraville, GA, USA)	<i>COL2A1</i> (Alelo "A")	rs1793953	-
I: 99 pacientes Classe III Idade: 21,9±2,2 Sexo: 47 F e 52 M Origem: Caucásicos II: 99 pacientes Classe I Idade: 22,4±2,2 Sexo: 52 F e 47 M Origem: Caucásicos	Bayram S et al., 2014	Estudo de associação	Sanguínea	<i>GHR</i>	P561T (Alelo "CA")	-

I: 60 pacientes com cirurgia ortognática Idade média: Sexo: - Origem: -	Zebrick et al., 2014	- Genotipagem dos polimorfismos de nucleotídeo único ACTN3, - quantificação da reação em cadeia da polimerase em tempo real - Propriedades do tipo de fibra muscular morfométrica	biópsias do músculo masseter e amostras de saliva	<i>ACTN3</i>	577XX	-
I: 88 pacientes Classe III II: 53 pacientes Classe I	Fontoura CS et al., 2015	Estudo de associação genômica (GWAS)	Saliva (Oragene kits, DNA Genotek, Ontario, CA, USA)	<i>COL1A1</i> <i>FGFR2</i> <i>EDN1</i> <i>TBX5</i>	rs2249492 rs2162540 e rs11200014 rs2070699 rs12480465	-
II I: 128 pacientes Classe II				<i>MYO1H</i>	rs11066446	
I: 25 pacientes com retrognatismo mandibular Idade média: 12 a 30 anos- Sexo: M e F Origem: - II: 25 pacientes controles CI Idade média: 12 a 30 anos - Sexo: M e F Origem: -	Arun M et al., 2016	reação em cadeia da polimerase e polimorfismo de comprimento de fragmento de restrição.	-	<i>MYO1H</i>	rs10850110, rs11611277 e rs3825393-	-
I: 216 japoneses II: 227 coreanos Idade média: Sexo: Origem: japoneses e coreanos	Adel et al., 2017				rs13317 e rs6996321 rs4647905	

<p>646 pacientes</p> <p>I. Classe I- 263 Classe II- 266 Classe III- 117 Dólicofacial- 186 Mesofacial- 283 Braquifacial- 177</p> <p>II. 4 Estados Brasileiros Manaus (n=80) Rio de Janeiro (n = 333) Ribeirão Preto (n = 134) Curitiba (n = 99)</p> <p>Idade média: 23,67 Sexo: 388 F e 258 M Origem: caucasianos, asiáticos, africanos e nativo- americanos</p>	Cunha A . et al., 2019	Análises por PCR em tempo real	Saliva	<i>ACTN3</i> <i>MYO1H</i>	rs678397; rs1815739 rs10850110 (A>G)	11q13.2 11q13.2 12q24.11
<p>I: 54 pacientes Classe III Idade média: 19,65 Sexo: 27 F e 27 M Origem: Caucasianos e latinos</p> <p>II: 120 pacientes Classe I Idade média: 20,46 Sexo: 67 F e 53 M Origem: Caucasianos e latinos</p>	Cruz CV et al., 2017	Análises de Ligação	Saliva	<i>MYO1H</i> <i>GHR</i> <i>FGF10</i>	rs10850110 (A<G) rs2973015 rs593307	12q24.11 5p12 5p13-12
<p>306 indivíduos classes I, II e III Idade média: 24,33</p>	Tobón-Arroyave SI, 2018	polimorfismo de comprimento de fragmentos de restrição de reação em cadeia da polimerase	Saliva	<i>GHR</i>	rs6184 rs6180* significativo pra c III	

Tabela 2 – Funções das proteínas codificadas pelos genes relacionados à remodelação óssea.

Genes	ID do Polimorfismos	Classificação	Função e Observações
-------	---------------------	---------------	----------------------

<p><i>COL18A1</i> (21:46924425) (GLCC, KNO, KNO1, KS)</p> <p><i>COL18AX</i> (21:46925149)</p>	<p>rs78227997</p> <p>rs1060499850</p>	<p>Colágenos</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Colágenos são uma família de proteínas que fortalecem e sustentam muitos tecidos do corpo, incluindo cartilagem, ossos, tendões, pele e a parte branca do olho (esclera). - Estes genes codificam a cadeia alfa do colágeno tipo XVIII; - Estes colágenos são multiplexinas, proteínas da matriz extracelular que contêm múltiplos domínios de hélice tripla (domínios colágenos) interrompidos por domínios não colágenos. - O processamento proteolítico em vários locais de clivagem endógena no domínio C-terminal resulta na produção de endostatina, uma proteína antiangiogênica potente que é capaz de inibir a angiogênese e o crescimento tumoral. - Mutações neste gene estão associadas à síndrome de Knobloc (distúrbio genético rara onde o indivíduo apresenta graves problemas de visão e geralmente um defeito no crânio) - As principais características dessa síndrome envolvem anormalidades retiniais, de modo que o colágeno do tipo XVIII pode desempenhar um papel importante na estrutura retiniana e no fechamento do tubo neural. - O splicing alternativo resulta em múltiplas variantes de transcrição; - O colágeno tipo XVIII modula a formação dos grânulos de querato-hialina e a queratinização na mucosa oral;
<p><i>DUSP16</i> (12:12630675) (MKP-7,MKP7)</p>	<p>rs201941751</p>	<p>Enzima</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Gene que codifica a proteína fosfatase 16 de especificidade dupla; - A ativação de cascatas de proteína quinase ativada por mitogênio (MAPK) traduz vários sinais extracelulares para o núcleo para induzir a expressão gênica, proliferação celular, diferenciação, parada do ciclo celular e apoptose. Para a ativação completa de MAPKs, quinases de especificidade dupla fosforilam resíduos de treonina e tirosina em motivos MAPK TXY. MKPs são fosfatases de especificidade dupla que desfosforilam o motivo TXY, regulando negativamente a atividade de MAPK (GRCm38: liberação Ensembl 89: ENSMUSG00000030203-Ensembl, maio 2017); - Segundo Nikopentis et al., 2013, a região 12q22-q23 portadora de fosfatase de especificidade dupla 6 (DUSP6) pode estar geneticamente ligada ao prognatismo mandibular. - As doenças associadas com <i>DUSP16</i> incluem a hidrocefalia obstrutiva;
<p><i>FGFRL1</i> (4:1019055) (FGF, FGFR-5, FGFR5, FHFR)</p>	<p>rs145808953</p>	<p>Fator de Crescimento</p>	<ul style="list-style-type: none"> - A proteína codificada por este gene é um membro da família do receptor do fator de crescimento de fibroblastos (<i>FGFR</i>), onde a sequência de aminoácidos é altamente conservada entre os membros e ao longo da evolução. Os membros da família <i>FGFR</i> diferem uns dos outros em suas afinidades de ligante e distribuição nos tecidos. - A porção extracelular da proteína interage com os fatores de crescimento dos fibroblastos, pondo em movimento uma cascata de sinais a jusante, influenciando em última instância a mitogênese e a diferenciação. [fornecido por w.ncbi.nlm.nih.gov/gene/53834#gene-expression RefSeq, julho de 2008] - Os <i>FGFR</i>'s pertencem à via de sinalização do gene FGF, que é essencial na morfogênese craniofacial, particularmente no crescimento e forma das proeminências maxilares, na função de sutura craniana, bem como no desenvolvimento ósseo endocondral e intramembranoso (Fontoura et al ,2015)

			<ul style="list-style-type: none"> - Responsável por crescimento e diferenciação de várias células, incluindo condrócitos e osteoblastos. - Mutações nos genes <i>FGFR1</i>, <i>FGFR2</i> e <i>FGFR3</i> têm sido associadas a uma variedade de fenótipos diferentes com presença de craniossinostose ou outras deformidades ósseas - Aumenta o risco de má oclusão de Classe II e Classe III.
<p><i>MYO1H</i> (12:109845778)</p>	rs75978659	Miosina	<ul style="list-style-type: none"> - Foi associado com um risco aumentado para o fenótipo do prognatismo mandibular. - O polimorfismo em <i>MYO1H</i> poderia ser usado como um marcador para suscetibilidade genética à má oclusão de Classe III com prognatismo mandibular, e polimorfismos em <i>GHR</i> e <i>FGF</i> foram associados com discrepâncias maxilomandibulares. - Em 2012, Tassopoulou-Fishell M et al, em sua pesquisa chegou a uma associação desvelada entre um marcador em <i>MYO1H</i> (rs10850110) e o fenótipo do prognatismo mandibular ($p = 0.03$). - Arun M et al em 2016, no artigo “Papel dos polimorfismos do gene da miosina 1H no retrognatismo mandibular.” que é uma condição contrária ao prognatismo caracteriza-se por haver uma anormalidade de desenvolvimento ou da relação posicional desfavorável de desenvolvimento de mandíbula. - Em 2019, Cunha A. et al, avaliaram a associação de variantes genéticas em <i>ACTN3</i> e <i>MYO1H</i> a padrões esqueléticos craniofaciais sagitais e verticais em populações brasileiras .
<p><i>MYO5B</i> (18:47405425) (<i>DIAR2</i>, <i>MVID1</i>)</p>	rs397841722	Miosina	<ul style="list-style-type: none"> - É um gene de codificação da Miosina 5B. A proteína codificada por esse gene, juntamente com outras proteínas, pode estar envolvida na reciclagem da membrana plasmática. Mutações neste gene estão associadas à doença de inclusão microvilosa. [fornecido por ncbi.nlm.nih.gov/gene/4645RefSeq, setembro de 2009] - As doenças associadas com <i>MYO5B</i> incluem diarreia, com atrofia por microvilosidades e colestase familiar intra-hepática progressiva relacionada com a Myo5b. - Mas, a miosina 5b também aciona os movimentos nos filamentos de actina. Os mecanismos dessas proteínas motoras diferem, mas, em todos os casos, a hidrólise do ATP e a subsequente liberação dos produtos da hidrólise conduzem um ciclo de interações, resultando na geração de força e movimento direcionado (Sweeney HL et al. 2018).
<p><i>MYO9B</i> (19:17213021 e 19:17213024) (<i>CELIAC4</i>, <i>MYR5</i>, <i>Myosin-Ixb</i>)</p>	rs1301562835	Miosina	<ul style="list-style-type: none"> - Este gene codifica uma miosina não convencional; membro da família miosina, proteínas de cadeia motora molecular à base de actina; não deve ser confundida com a miosina-9 não muscular convencional (<i>MYH9</i>). - Polimorfismos neste gene estão associados à doença celíaca e suscetibilidade à colite ulcerativa. - Múltiplas variantes de transcrição que codificam diferentes isoformas foram encontradas para este gene. [fornecido por ncbi.nlm.nih.govRefSeq, dezembro de 2011] - As miosinas são moléculas motoras baseadas em actina com atividade ATPase. As miosinas não convencionais atuam nos movimentos intracelulares. - Liga a actina com alta afinidade tanto na ausência quanto na presença de ATP e sua atividade mecanoquímica é inibida por íons cálcio (PubMed: 9490638). - Também atua como um ativador GTPase para RHOA (PubMed: 9490638, PubMed: 26529257).

Fonte: Zutin, 2013 e autora da presente pesquisa.

As discrepâncias esqueléticas craniofaciais durante o crescimento do indivíduo sob a influência de fatores genéticos e epigenéticos têm uma etiologia multifatorial, o que dificulta bastante seu estudo e conseqüentemente a compreensão dos mecanismos envolvidos. Os fatores genéticos predominam durante toda a fase de desenvolvimento e crescimento, sendo, portanto, essenciais para o diagnóstico ortodôntico (Patel, 2016).

Já existem estudos que documentam através de pesquisa conduzidas em familiares e irmãos gêmeos, determinando que há uma forte ligação entre prognatismo mandibular e a genética. Mais especificamente, existem evidências de herança autossômica dominante, com penetrância incompleta associada a esse fenótipo (Tassopoulou-Fishell et al., 2012).

Em 2008, Hartsfield et al. concluíram que os resultados obtidos nos pacientes tratados com ortodontia podem ser afetados por genes polimórficos, o que torna importante compreender tais variações genéticas em termos quantitativos. Para alcançar esse objetivo, os autores enfatizam a necessidade de se incorporar abordagens metodológicas genômicas modernas, como Genome Wide Association Studies (GWAS) à pesquisa clínica em odontologia, relacionados a ensaios clínicos randomizados, usando amostras adequadamente estratificadas com base no perfil genético.

Dois trabalhos, publicados no *American Journal of Orthodontics* merecem destaque pois consideram alguns princípios de uma Ortopedia Maxilar/Ortodontia, baseada no genoma. Em 2009, Frazier et al. relataram a relevância em se focar no diagnóstico genético ao se fazer o planejamento de um tratamento, pois, segundo eles, após analisar mutações no receptor do hormônio da paratireoide, por exemplo, seria possível diagnosticar padrões de falhas de erupção dentária. Outro trabalho relevante foi o de Xue et al. (2010), que concluiu que o conhecimento das variações genéticas envolvidas na regulação do crescimento da cartilagem condilar mandibular (responsável por um possível prognatismo mandibular), poderiam permitir que o clínico pudesse atuar preventivamente, impedindo ou diminuindo o desenvolvimento de discrepâncias acentuadas durante a fase de crescimento ósseo.

Andrade em 2017, ao desenvolver sua monografia, realizou ampla revisão bibliográfica, onde descreve a influência genética no padrão de crescimento facial e os diversos genes envolvidos na fase embrionária e após o nascimento do indivíduo. Além dos diversos genes envolvidos, existem inúmeras vias pelas quais estes genes e outros fatores interagem resultando em crescimento normal ou atípico de determinadas condições. Estudos recentes têm demonstrado que locis de genes estão associados com maloclusão de Classe III, especificamente no prognata mandibular (Yamaguchi, 2005; Zanardi, 2012). A existência do prognatismo mandibular em vários membros de uma mesma família, sugere que os componentes genéticos desempenham

um papel importante na sua etiologia. Um estudo realizado em 2005, por Yamaguchi, demonstrou *loci* de susceptibilidade à prognatismo mandibular nos cromossomos 1p36, 6q25, em famílias coreanas e japonesas, onde a identificação dos genes susceptíveis ao prognatismo ou retrognatismo mandibular, pode resultar no desenvolvimento de novas ferramentas terapêuticas num futuro próximo.

Diversos estudos citam genes relacionados ao prognatismo da mandíbula (Tabela 1). Dentre eles destacamos os trabalhos de Tassopoulou-Fishell et al. (2012) e Fontoura et al. (2015) que mostraram evidências de que um polimorfismo na miosina 1H (MYO1H) estava associado ao prognatismo. A mesma conclusão teve o estudo de Cruz et al. (2017), mencionando que este polimorfismo pode ser utilizado como marcador de susceptibilidade genética a este tipo de malocclusão. Estudos de associação genômica mostraram que os *loci* 1p32.2 e 1p22.3 são responsáveis pelo desenvolvimento da Classe III em japoneses (Ikuno, 2014). Segundo Nikopensius et al. (2013), a região 12q22-q23 portadora de fosfatase de especificidade dupla 6 (*DUSP6*) pode estar geneticamente ligada ao prognatismo mandibular. O estudo de Li et al. (2010, 2011 e 2012) efetuado em pacientes chineses da etnia Han demonstrou outro locus, agora no cromossoma 14q24.3-31.2 também relacionado a este fenótipo. De acordo com outros estudos, o receptor do gene do hormônio do crescimento (GHR) parece desempenhar papel importante no crescimento mandibular da população japonesa (Yamaguchi et al., 2001), chinesa (Zhou et al., 2005), coreana (Kang et al., 2009), e turca (Bayram et al., 2014).

Sweeney HL et al.(2018) concluíram que a miosina tem importante papel motor. Segundo eles, movimentos dirigidos e forças celulares são geradas pela ação das proteínas motoras moleculares. As três superfamílias de proteínas motoras do citoesqueleto são a miosina e cinesina e dineína. Esses motores moleculares hidrolisam ATP e movem-se em “trilhas” dentro da célula. As “trilhas” que a miosina usa movem-se sobre os filamentos de actina, enquanto a cinesina e a dineína movem-se nos microtúbulos.

Segundo Lee BS, em 2018, a formação do esqueleto é determinada por processos de modelagem e remodelação óssea realizados pelas células que constroem e reabsorvem o osso conforme respondem a sinais mecânicos, hormonais e outros sinais externos e internos. Como o único tipo de célula de reabsorção óssea, os osteoclastos possuem um citoesqueleto de actina extremamente dinâmico que impulsiona sua função neste empreendimento. Os rearranjos de actina guiam a capacidade dos osteoclastos para a fusão do precursor durante a diferenciação, para a migração através das superfícies ósseas e detecção de sua composição, e para a geração de superestruturas de actina exclusivas necessárias para o processo de reabsorção. Nesse

sentido, não é surpreendente que as miosinas, a superfamília das proteínas motoras à base de actina, desempenhem papéis importantes na fisiologia dos osteoclastos. Lee BS, em 2018 cita o banco de dados BioGPS Mouse Cell Type e Tissue Gene Expression (Wu C. et al., 2013) lista várias miosinas (*Myo1e*, *Myo1f*, *Myo7a* e *Myo9b*) como sendo altamente expressas em osteoclastos em relação a outros tecidos, sugerindo que alguns deles (como *Myo9b*) são importantes para a fisiologia dos osteoclastos (Tabela 2).

O gene *DUSP16* (fosfatase 16 de especificidade dupla) (Tabela 2) é um gene de codificação de proteína. As doenças associadas com *DUSP16* incluem a hidrocefalia obstrutiva que resulta de uma craniossinostose, que é a ossificação prematura de uma ou mais suturas cranianas. É uma anomalia congênita clínica e geneticamente heterogênea que afeta aproximadamente 1 em 2.500 nascidos vivos (Lattanzi W et al., 2017).

Xue et al. (2014) realizaram uma série de estudos clínicos e em animais sobre a genética de crescimento mandibular no laboratório de A. B. M. Rabie do Departamento de Ortodontia da Ortodontia Baseada no Genoma – Prognatismo Mandibular na Universidade de Hong Kong, revelando a associação entre um número de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) localizados no colágeno de tipo II (*COL2A1*) e variações no crescimento da cartilagem mandibular condilar, potencialmente originando prognatismo mandibular.

A queratinização epitelial envolve modificações celulares complexas que fornecem proteção contra patógenos e lesões químicas e mecânicas. Na cavidade oral, a mucosa queratinizada também é crucial para manter os tecidos periodontais ou peri-implantar saudáveis. Neste estudo, investigamos os papéis do colágeno tipo XVIII, um colágenoglicosaminoglicano que apresenta um componente da matriz extracelular presente na membrana basal, na queratinização da mucosa oral. A análise histológica da mucosa oral queratinizada e não queratinizada mostrou que o colágeno tipo XVIII foi altamente expresso na mucosa queratinizada. Além disso, um sistema de cultura 3D usando células de carcinoma escamoso humano (TR146) foi usado para avaliar e correlacionar as mudanças na expressão do gene do colágeno tipo XVIII, *COL18A1*, e marcadores epiteliais relacionados à queratinização, por exemplo, queratina 1 (*KRT1*) e 10 (*KRT10*). Os resultados mostraram que o aumento na expressão de *COL18A1* acompanhou o aumento nos níveis de mRNA de *KRT1* e *KRT10*. Além disso, as análises de perda de função usando silenciamento de RNA direcionado ao mRNA de *COL18A1* e um camundongo *Col18* knockout (KO) revelaram que a ausência de colágeno tipo XVIII induz uma diminuição dramática na expressão de *KRT10*, bem como no número e tamanho dos grânulos de querato-hialina. Juntos, os resultados deste estudo demonstram a

importância do colágeno tipo XVIII na queratinização da mucosa oral (Nguyen HTT et al., 2019).

Fontoura et al., em 2015, avaliaram genes candidatos a variações esqueléticas observadas em pacientes com má oclusão. Neste estudo foram avaliados 269 indivíduos adultos não tratados que possuíam alterações das classes esqueléticas I, II e III, classificadas utilizando radiografias cefalométricas laterais desses indivíduos tomando por base 14 pontos de referência. Após utilizar programas específicos, com o objetivo de cruzar coordenadas bidimensionais, os autores conseguiram gerar uma classificação desses indivíduos que posteriormente foram separados de acordo com fenótipos categóricos de classes I, II e III esqueléticas. Feito isto, eles genotiparam 198 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em 71 genes e *loci* craniofaciais. Testaram, por meio de regressão linear multivariada para fenótipos contínuos e regressão logística multinomial para a classe de maloclusão esquelética, as associações genótipo-fenótipo encontradas. As amostras foram divididas em quatro componentes principais (PCs) que explicaram 69% da variação facial esquelética total.

Após a análise dos dados em sua pesquisa, Fontoura et al. em 2015, associaram que o risco do indivíduo desenvolver uma classe II esquelética aumentou em relação à classe I com os alelos menores de SNPs no gene *FGFR2* (OR=2,1; $p=0,004$) e diminuiu com SNPs em *EDNI* (OR=0,5; $p=0,007$). Por outro lado, o risco classe III esquelética aumentou *versus* classe I com SNPs no *FGFR2* (OR=2,2; $p=0,005$) e *COL1A1* (OR=2,1; $p=0,008$) e diminuiu com SNPs no *TBX5* (OR=0,5; $p=0,014$). *PAX5*, *SNAI3*, *MYO1H*, *TWIST1* e *PAX7* estão associados à variação esquelética craniofacial entre os pacientes com maloclusão, enquanto *FGFR2*, *EDNI*, *TBX5* e *COL1A1* estão associados ao tipo de maloclusão esquelética.

2. JUSTIFICATIVA

A maloclusão pode ser considerada um problema de saúde pública importante, pois apresenta alta prevalência e causa impacto social devido a interferência na qualidade de vida dos indivíduos (Peres et al., 2002). Sua etiologia é multifatorial, sendo caracterizadas pela presença de irregularidades no alinhamento dentário e desarmonias esqueléticas, que acabam por comprometer a estética do sorriso dos indivíduos, bem como a qualidade de vida, principalmente quanto aos aspectos psicossociais e limitações funcionais. A literatura existente sobre esta temática, aponta que, além de uma possível alteração no desenvolvimento craniofacial, existe uma associação entre a má oclusão e fatores socioeconômicos, demográficos e cotidianos que interferem nas funções biológicas do indivíduo. Nesse sentido, o presente projeto tem como finalidade harmonizar e auxiliar o desenvolvimento e manutenção da saúde bucal e o bem-estar psicossocial do paciente (Silva et al., 2021).

O desenvolvimento da morfologia dos ossos craniofaciais apresenta um padrão de herança complexa, determinada principalmente pela genética, com pequena interferência de fatores ambientais (Liu et al., 2012). Entretanto, a dificuldade que o paciente enfrenta em relação ao acesso ao tratamento, é outro fator a ser levado em conta. A realização deste, para a maioria das pessoas, trata-se de um tratamento dispendioso e extremamente associado apenas a estética do indivíduo. Atualmente, está evidente que o tratamento da má oclusão é de extrema necessidade para o bom desenvolvimento da parte funcional do indivíduo, uma vez que na maioria dos casos está prejudicada. Aumentar o conhecimento científico dos mecanismos envolvidos no processo de má oclusão e fornecer, através desta pesquisa, novos “biomarcadores” que possam estar envolvidos direta ou indiretamente no crescimento e desenvolvimento craniofacial, foram nossa principal meta.

A grande expectativa para os Ortopedistas dos Maxilares e Ortodontistas, futuramente, é que possam recolher amostras biológicas (saliva ou de outros fluidos) para avaliar a presença de variantes genéticas que possam afetar, positivamente ou negativamente, os tratamentos. Genomas individuais e marcadores ligados ao crescimento de determinadas estruturas ósseas relacionados a variações genéticas específicas, irão simplesmente tornar-se parte do fenótipo que o odontólogo avaliará dentro do processo de diagnóstico e planejamento do tratamento (Carlson, 2015).

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Investigar variantes em genes que atuem nos processos de crescimento e remodelação óssea, envolvidas no desenvolvimento de discrepâncias faciais que possam ocorrer durante a fase de crescimento craniofacial.

3.2. Objetivos Específicos

- Determinar a presença de maloclusão esquelética (padrão esquelético sagital) de acordo com o ângulo ANB°, que resulta da diferença entre os ângulos SNA° e SNB°. É a medida cefalométrica mais usada para determinar a relação ânteroposterior da maxila e da mandibular com a base do crânio: Classe I (0,0° –4,0°), Classe II (> 4,0°) ou Classe III (<0,0°);
- Determinar o tipo facial (padrão vertical), de acordo com os valores do Eixo Facial (NBaPtGn°). Este ângulo é formado entre a linha Ba-N e o eixo facial (determinado pela união do ponto Gn com o ponto mais superior e posterior da fossa pterigomaxilar), de acordo com o

sugerido por RICKETTS em: mesofacial ($87,0^\circ - 93,0^\circ$), dolicofacial ($<87,0^\circ$) ou braquifacial ($> 93,0^\circ$).

- Identificar a associação entre os marcadores investigados com os fenótipos classificados após a análise da documentação pré-ortodôntica em Classe I, II e III e tipo facial, nos genes:

COL18A1 (rs78227997); *COL18AX* (rs1060499850); *MYO5B* (rs397841722); *MYO9B* (rs1301562835), uma com deleção de dois pares de base e outra com deleção de 10 pares de base; *MYO1H* (RS75978659); *FGFRL1*(rs145808953) e *DUSP16* (rs201941751).

- Gerar um painel de genes como ferramenta auxiliar no diagnóstico precoce, para reduzir o desenvolvimento de discrepâncias faciais que possam ocorrer durante a fase de crescimento craniofacial.

4. METODOLOGIA

4.1. Caracterização das Amostras

O estudo foi descritivo, de abordagem quantitativa e foi constituída por 142 indivíduos, todos residentes na cidade de Belém, no Estado do Pará. As amostras foram coletadas em três clínicas e duas associações de pós-graduação em odontologia. As clínicas foram a da Dra. Cristina M. D. Valente, localizada na Av. Senador Lemos, n° 443, Umarizal, Belém/PA; da Dra. Fernanda Maia de Souza localizada na Av. Eng. Inocêncio Holanda de Lima, 40 (6B)–Castanheira, Belém/PA; na clínica onde a Dr^a Flávia Xavier de Souza faz atendimento (Clinica Dentistas do Brasil) localizada na rua Barão de Igarapé Mirim, 333, Guamá, Belém/PA. Uma das Associações que permitiram nossa coleta foi a Associação Nacional de Estudos Odontológicos, sessão Pará (ANEOP/PA.) e a outra foi a Associação Brasileira de Odontologia, sessão Pará (ABO/PA). A ANEO/PA. localiza-se na R. Boaventura da Silva, 1655- Reduto e a (ABO/PA) na Av. Marques de Herval, 2298, Pedreira, Belém/PA.

Foram coletadas amostras de raspado da mucosa oral após o preenchimento de um questionário com perguntas e respostas objetivas (Apendice C). Posteriormente, utilizamos as análises cefalométricas Padrão USP e de Ricketts para obtenção dos valores se ANB ° e do Eixo Facial para classificar os participantes foram classificados em relação a maloclusão esquelética (padrão esquelético sagital) de acordo com os valores ANB° em: Classe I ($0,0^\circ - 4,0^\circ$), Classe II ($> 4,0^\circ$) ou Classe III ($<0,0^\circ$) e de acordo com o tipo facial (padrão vertical), de acordo com os valores do NBa-PtGn°, em: mesofacial ($87,0^\circ - 93,0^\circ$), dolicofacial ($<87,0^\circ$) ou braquifacial ($> 93,0^\circ$) onde utilizamos as informações contidas na documentação préortodôntica. O traçado

cefalométrico do Padrão USP foi escolhido, por tratar-se de uma análise muito utilizada pelos profissionais, permitindo a demarcação dos pontos dos pontos diretamente sobre as radiografias digitalizadas, gerando assim traçados e análises cefalométricas de alta qualidade e grande precisão. Segundo Nobuyasu, Masato et al. 2007, O eixo facial, formado a partir do ponto da margem inferior do forame redondo até o gnátio, medido quando este cruza o plano básico-násio, formando um ângulo de $90^{\circ} \pm 3^{\circ}$, é uma medida relativamente estável, mantendo-se relativamente constante com o passar da idade.

4.2. Período da Coleta de Dados:

As 142 amostras foram obtidas de 01 de fevereiro de 2021 a 30 de outubro de 2021. Pretendíamos obter um N amostral maior, porém tivemos muitas dificuldades técnicas devido ao período de pandemia causado pelo SARS-CoV-2.

4.3. Aspectos Éticos:

A realização desta pesquisa seguiu os princípios de Helsink e da Resolução 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde. Todos os participantes foram convidados a participar da pesquisa, após uma explanação dos objetivos do trabalho e sua contribuição para beneficiar as futuras gerações. Em seguida, aqueles que concordaram em participar assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice A). O presente projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa na Plataforma Brasil, aprovado no dia 28 de outubro de 2020, com a numeração CAAE: 35596520.5.0000.0018.

4.4. Riscos e Benefícios do Estudo:

A pesquisadora responsável pelo estudo coletou informações gerais sobre os participantes. Todos os dados coletados foram mantidos de forma confidencial, assegurando o sigilo sobre a participação dos voluntários. Para isto, em todos os registros, o nome do participante foi substituído por um código garantindo o sigilo mencionado. As respostas de cada participante foram lidas e interpretadas pela autora da pesquisa. Os dados coletados foram utilizados apenas para fim de estudo científico. Os dados também poderão ser usados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado. Porém, a identidade do informante não será revelada em qualquer circunstância. O tempo de duração da pesquisa, entre o início da coleta e a liberação dos dados, foi de cinco anos, devido ao período de pandemia da COVID-19, que dificultou muito a parte prática deste trabalho. Os participantes poderiam desistir da mesma no momento que desejassem, não havendo nenhum prejuízo pessoal. Não houve também nenhum

tipo de despesa para os participantes que aceitaram participar da pesquisa, assim como, também não houve nenhuma forma de pagamento pela participação.

4.5. Critérios de Inclusão

Indivíduos residentes no município de Belém, Estado do Pará, que eram atendidos nas clínicas odontológicas particulares da cidade e nas Associações de Ensino de Pós-graduação em Odontologia, diagnosticados com maloclusão I, II ou III, de ambos os sexos, maiores de 18 anos e que assinaram o TCLE (Apêndice A) e aceitaram participar da pesquisa.

4.6. Critérios de Exclusão

Foram excluídos da amostra pacientes que apresentassem qualquer tipo de síndrome, fendas lábio palatais, traumatismo facial e que tivessem sido submetidos ao tratamento ortodôntico prévio, indivíduos que não eram residentes no município de Belém, Estado do Pará, menores de 18 anos, que não assinaram o TCLE (Apêndice A) e não aceitaram participar da pesquisa.

4.7. Instrumentos da Coleta de Dados

No que se refere ao instrumento de pesquisa, foi aplicado um questionário com perguntas fechadas com posterior coleta de material biológico (Apêndice C). Foi feita uma breve explicação sobre o projeto e solicitado antes da entrevista, a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A) pela profissional participante da pesquisa, que explicitou o objetivo da pesquisa e seus procedimentos, além de garantir sigilo profissional. Em seguida todas as pessoas responderam ao questionário apresentado, onde foram anotadas as medidas cefalométricas individuais de interesse do presente estudo. Após esta etapa inicial, foi feita a coleta de material biológico para as análises dos marcadores genéticos.

4.8. Análise dos Dados

A coleta e análise dos dados foram feitas a partir da análise dos questionários, durante as entrevistas e pelos resultados obtidos após as análises dos marcadores genéticos investigados.

4.9. Análises Genéticas

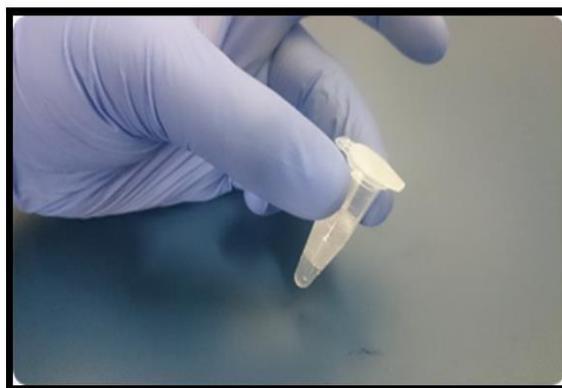
As amostras foram obtidas por meio de coleta de células orais, onde os entrevistados foram submetidos a um raspado superficial da mucosa oral na região da bochecha e região de fundo de saco, utilizando-se escovas apropriadas (Figura 21). O material coletado foi acondicionado em tubos eppendorf (Figuras 22) contendo líquido conservante (etanol a 70% e ampicilina a 200µg/ml).

Figura 21: Coleta de células orais através do raspado da mucosa oral da região da bochecha e região de fundo de saco.



Fonte: www.cesumar.br. Acesso em julho de 2019.

Figuras 22: Acondicionamento do material coletado em tubos eppendorf.



Fonte: www.biocroma.com.br. Acesso em julho de 2019.

4.10. Extração e Quantificação de DNA

O DNA de nossas amostras de raspado oral, foi obtido por meio do método salt-out modificado (Miller et al., 1988), utilizando-se um procedimento passo a passo de: (1) lise de RBC; (2) remoção de proteína; e (3) precipitação de DNA. A quantificação do DNA foi realizada com NanoDrop 1000 Spectrophotometer V3.8. (Thermo Fisher® Scientific, Inc),

4.11. Análises Estatísticas

A análise de regressão logística foi desenvolvida para obter o risco relativo (OR) das variáveis de confusão na análise. O valor de p considerado estatisticamente significativo foi de ≤ 0.05 . Todas as avaliações foram realizadas utilizando o programa JASP (Jeffreys's Amazing Statistics Program), Versão 0.15.0.0. A realização da ancestralidade genética com base no painel AIM (Marcadores Indel de Ancestralidade Genômica) foi realizada com o software Structure v.2.3.4.

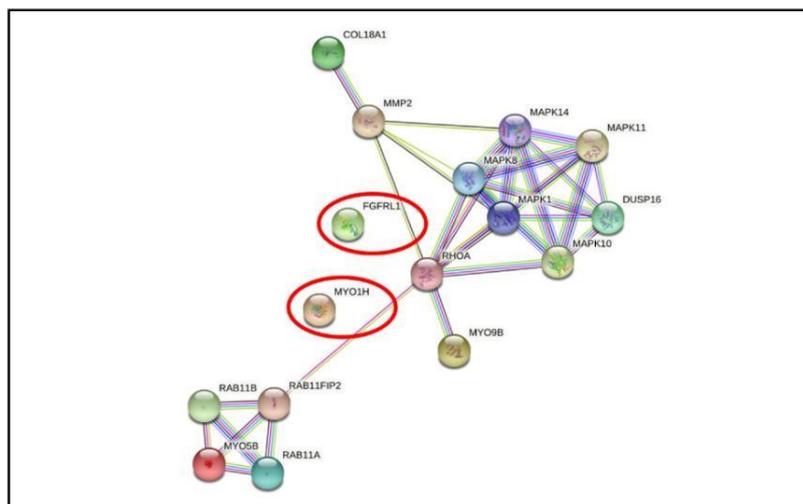
4.12. Seleção de marcadores INDEL

Os genes foram escolhidos, após análise de literatura prévia e por seus polimorfismos estarem envolvidos nos processos de remodelação óssea e estarem situados em regiões de éxons escolhidos a partir da genotipagem de exoma realizada pelos pesquisadores do Núcleo de Pesquisas em Oncologia (NPO) da Universidade Federal do Pará (UFPA) de indivíduos residentes na cidade de Belém/PA.

Os critérios de seleção para genes/locus foram baseados em: (i) evidência de associação genética ou ligação a fenótipos de maloclusão em estudos anteriores, (ii) padrões de expressão conhecidos e / ou funções biológicas no complexo craniofacial, (iii) papel conhecido na etiologia das condições craniofaciais com espectros fenotípicos que incluem a maloclusão esquelética; (iv) devem ser polimorfismos do tipo INDEL, apresentando assim o potencial de modificar a função da proteína; (v) devem ter frequência alélica menor (MAF) $\geq 10\%$.

Baseado nos trabalhos de Fontoura et al., 2015 que realizaram um estudo de associação genômica (GWAS) e no trabalho de Cunha et al. 2019, que avaliaram 643 pessoas de quatro estados brasileiros utilizando análises de PCR em Tempo Real e nos painéis de exoma em câncer gástrico analisados pelo grupo do laboratório de genética humana e médica (LGHM) em conjunto com o Núcleo de Pesquisas Oncológicas (NPO) do Hospital Universitário João de Barros Barreto em Belém/PA, optamos por avaliar os SNPs dos seguintes genes na população residente na capital de Belém no estado do Pará: gene *COL18A1* (rs78227997); gene *COL18AX* (rs1060499850); gene *MYO5B* (rs397841722); gene *MYO9B* (rs1301562835), com duas deleções, uma de dois pares de base e outra com deleção de 08 pares de base; gene *MYO1H* (rs75978659); gene *FGFRL1*(rs145808953) e gene *DUSP16* (rs201941751); bem como a interação entre os mesmos considerando via de ação conforme mostra a Figura 23:

Figura 23: Análise indicando as associações de proteínas funcionais e físicas e a cor das linhas mostram o tipo de evidência de interação, gerado pela ferramenta String.



Fonte: String. <https://string-db.org/> Acesso: fevereiro 2021.

A Tabela 3 relaciona várias características técnicas dos marcadores que foram investigados. O gene da *MYO1H*, é o único localizado em região de íntron, mas a literatura pesquisada, mostra, este gene, com grande potencial em afetar a proteína devido à sua duração ou devido à sua associação com características reguladoras. Por este fato, foi um dos marcadores escolhidos para esta pesquisa.

Tabela 3. Caracterização técnica dos marcadores incluídos no painel.

Gene	Região	Alternate	Annotation	Allele number	Allele frequency
<i>COL18AI</i>	21:46924425	<i>del</i> CGGCCCCCCC	inframe deletion	rs78227997	0,047
<i>COL18AX</i>	21:46925149	<i>del</i> AGGCCCCCCC	Disruptive	rs1060499850	0,041
<i>MYO5B</i>	18:47405425	<i>ins</i> GAG	conservative inframe	rs397841722	0,33
<i>MYO9B</i>	19:17213021	<i>del</i> CC	frameshift	rs1301562835	0,074
	19:17213024	<i>del</i> CAAGCACC	frameshift		0,067
<i>MYO1H</i>	12:109845778	<i>ins</i> ATT	intron variant	rs75978659	0,52
<i>FGFRL1</i>	4:1019055	<i>del</i> CA	frameshift variant	rs145808953	0.198
<i>DUSP16</i>	12:12630675	<i>del</i> CACGC	frameshift variant	rs201941751	0.081

Fonte: <http://exac.broadinstitute.org/>

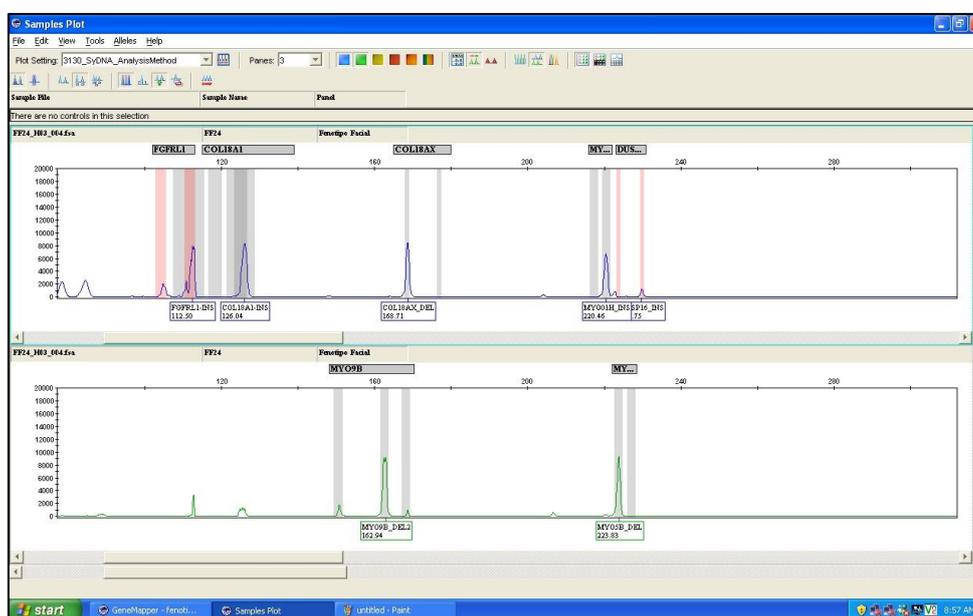
4.13. Genotipagem

O painel de marcadores selecionados acima foram genotipados por PCR Multiplex, permitindo à amplificação de todos esses marcadores em uma única reação, seguida de

eletroforese capilar e análise de fragmentos. A preparação do protocolo das amostras de PCR foi: 5,0 µL de QIAGEN Multiplex PCR Master Mix, 1,0 µL de solução Q, 2,0 µL de água, 1,0 µL de mistura de primers e 1,0 µL de DNA por amostra. A reação de amplificação foi realizada usando termociclador Veriti (Thermo Fisher Scientific) com o seguinte protocolo: 95 ° C por 15 minutos, seguido por 35 ciclos de 94 ° C por 45 segundos, 60 ° C por 90 segundos e 72 ° C por 1 minuto, com uma extensão final a 70 ° C durante 30 minutos. O protocolo para eletroforese capilar foi: 1,0 µL de produto de PCR, 8,5 µL de formamida deionizada HI-DI (Thermo Fisher Scientific) e 0,5 µL de padrão de tamanho padrão GeneScan 500 LIZ (Thermo Fisher Scientific).

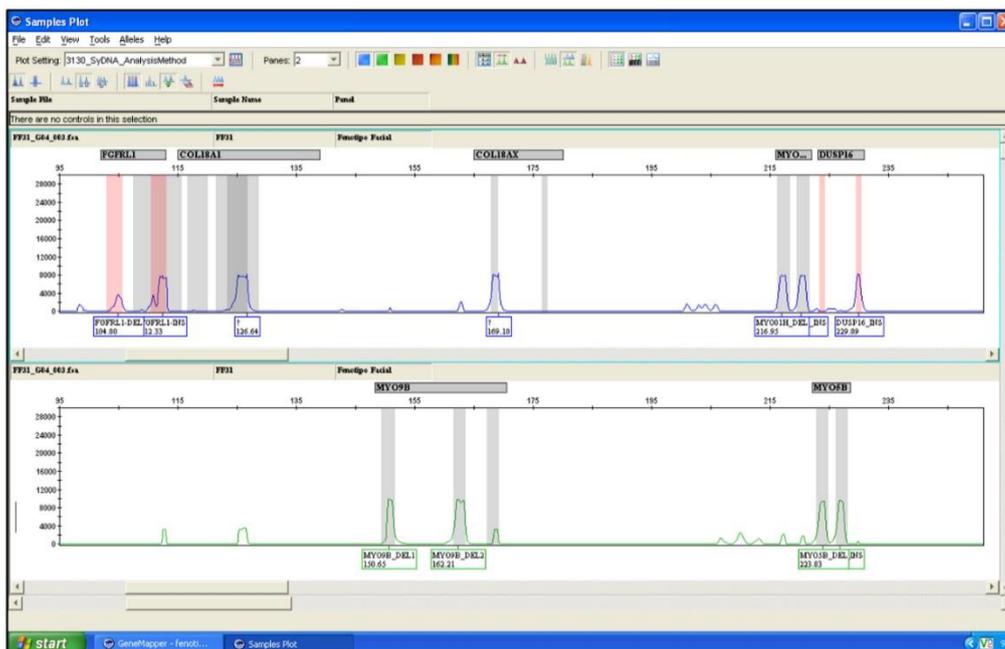
As Figuras 24, 25 e 26, indicam como foram realizadas as análises de genotipagem, após e reação de pcr multiplex descrita acima, submetida posteriormente a eletroforese capilar e análise no software GeneMapper.

Figura 24. Mostra os 5 marcadores marcados em azul (*FGFRL*, *COL18A1*, *COL18AX*, *MYO1H* e *DUSP16*) onde vemos o alelo de inserção presente no *FGFRL*, *COL18A1*, *MYO1H* e *DUSP16*) e o alelo de deleção presente no gene *COL18AX*. E os dois marcadores marcados em verde (*MYO9B* E *MYO5B*). Destacamos que na região escolhida do gene *MYO9B*, existem duas mutações de deleção na mesma região analisada.



Fonte: autora da pesquisa.

Figura 25. Mostra os 5 marcadores marcados em azul (*FGFRL*, *COL18A1*, *COL18AX*, *MYO1H* e *DUSP16*) onde vemos o alelo de inserção/deleção presente no *FGFRL* e *MYO1H*, o alelo de inserção no *COL18A1* e *DUSP16* e o alelo de deleção presente no gene *COL18AX*. Nos dois marcadores marcados em verde, podemos observar as duas deleções presentes na mesma região do gene *MYO9B* e uma inserção/deleção no gene *MYO5B*.



Fonte: autora da pesquisa.

Figuras 26: Imagens obtidas do painel INDEL no GeneMapper. Mostra os 5 marcadores marcados em azul (*FGFRL*, *COL18A1*, *COL18AX*, *MYO1H* e *DUSP16*) onde vemos o alelo de inserção presente no *FGFRL*, *COL18A1*, *MYO1H* e *DUSP16*. No gene *COL18AX*, observamos o alelo de deleção. Nos dois marcadores marcados em verde, podemos observar as duas deleções presentes na mesma região do gene *MYO9B* e no gene *MYO5B*.



Fonte: autora da pesquisa.

4.14. Determinação da Ancestralidade

Foi estimada a proporção de mistura interétnica das amostras, com um painel de 61 marcadores informativos de ascendência autossômica (AIM) como previamente descrito (Santos et al., 2010). A finalidade de utilizarmos este painel AIM, composto por marcadores ancestrais específicos que são capazes de estimar a contribuição genética individual e populacional; foi, controlar uma possível influência desta ancestralidade na distribuição genotípica, ajustando os dados analisados, para que não ocorram interpretações errôneas.

5. RESULTADOS

Na Tabela 4 estão apresentadas todas as variáveis investigadas no presente trabalho. De modo geral participaram do estudo 142 indivíduos, sendo 38,7% na faixa etária entre 18-29 anos, 48% na faixa etária entre 30-49 anos e 13,3% na faixa etária entre 50-70 anos. Em relação ao gênero, 67,5% pertenciam ao sexo feminino e 32,5% ao masculino. Indivíduos que apresentaram sintomas de disfunção temporomandibular (DTM) foram 30,5%; com apinhamento dentário eram 62%. Desses pacientes, os que fizeram uso de chupeta/dedo por mais de dois anos foram 34,5%. No que diz respeito ao aleitamento materno, 86% dos pacientes realizaram. Por outro lado, os que fizeram uso prolongado de mamadeira foram 29%. As características de prognata (ou prognatismo familiar) foram identificados em 28%, enquanto retrognata (ou retrognatismo familiar) foram em 15%. Em relação ao padrão facial, 57% foram braquifacial, 31% mesofacial e 12% dólcofacial. Padrão esquelético de classe I foram 23%, classe II 53,5% e classe III 23,5. Por fim, foi investigado a contribuição dos diferentes grupos étnicos nos pacientes que fizeram parte do presente estudo por meio da ancestralidade genômica, destes 5,5% apresentaram em média genes de origem africana, 14,2% de nativos americanos e 80,3% de europeus.

Tabela 4 – Frequência das variáveis dependentes e independentes no grupo investigado

		Frequência (n)	Porcentagem (%)
Idade	18-29 anos	55	38,7
	30-49 anos	68	48,0
	50-70 anos	19	13,3
Gênero	Fem	96	67,5
	Mas	46	32,5
DTM	Sim	43	30,5
	Não	99	69,5
Apinhamento dentário	Sim	88	62,0
	Não	54	38,0
Uso de chupeta/dedo por mais de 2 anos	Sim	49	34,5
	Não	93	65,5
Amamentação	Sim	122	86,0
	Não	20	14,0
Mamadeira por mais de 2 anos	Sim	41	29,0
	Não	101	71,0
Histórico de prognata	Sim	40	28,0
	Não	102	72,0
Histórico de retrognata	Sim	21	15,0
	Não	121	85,0
Padrão facial	Braquifacial	81	57,0
	Mesofacial	44	31,0
	Dólcofacial	17	12,0
Padrão esquelético	Classe I	33	23,0
	Classe II	76	53,5
	Classe III	33	23,5
Ancestralidade	Africana	08	05,5
	Nativo Americana	20	14,2
	Europeia	114	80,3

Fonte: Autores da pesquisa

Em relação as frequências dos sete marcadores genéticos do tipo INDEL (Tabela 5), que foram avaliados na população residente na capital de Belém no estado do Pará, observaram-se as seguintes distribuições: o rs145808953 no gene *FGFRL1* apresentou 28% do tipo deleção; o rs78227997 no gene *COL18A1* apresentou 97% dos seus alelos do tipo deleção; o rs1060499850 presente no gene *COL18AX* apresentou 97% do tipo inserção; o rs75978659 no gene *MYO1H* apresentou 31,7% do tipo deleção; o gene *DUSP16* (rs201941751) apresentou 78,1% dos seus indivíduos com o tipo deleção; o rs1301562835 no gene *MYO9B* apresentou 12,5% dos seus alelos do tipo deleção; e o rs397841722 no gene *MYO5B* apresentou 46% dos seus alelos do tipo inserção.

Tabela 5 – Frequência genotípica dos marcadores do tipo INDEL

Gene		Frequência (n)	Porcentagem (%)
<i>FGFRL1</i>	<i>del</i>	40	28,0
	<i>ins/del</i>	102	72,0
<i>COL18A1</i>	<i>del</i>	138	97,0
	<i>ins/del</i>	04	03,0
<i>COL18AX</i>	<i>ins</i>	138	97,0
	<i>ins/del</i>	04	03,0
	<i>del</i>	45	31,7
<i>MYO1H</i>	<i>ins/del</i>	78	55,0
	<i>ins</i>	19	13,3
	<i>del</i>	111	78,1
<i>DUSP16</i>	<i>ins/del</i>	30	21,2
	<i>ins</i>	01	00,7
	<i>del1/del1</i>	18	12,5
<i>MYO9B</i>	<i>del1/del2</i>	124	87,5
	<i>del</i>	12	08,0
	<i>ins/del</i>	65	46,0
<i>MYO5B</i>	<i>ins</i>	65	46,0

Fonte: Autores da pesquisa

A comparação das variáveis de idade, sexo, dor/estalo ATM, apinhamento dentário, uso de chupeta/dedo, amamentação, mamadeira, histórico prognatismo, histórico retrognatismo, controle genético da ancestralidade e a classificação do padrão esquelético, da presente amostra estão descritas na Tabela 6. Destacam-se as variáveis dor/estalo, apinhamento dentário, histórico de prognatismo e *COL18AX* com elevado valor estatisticamente significativo.

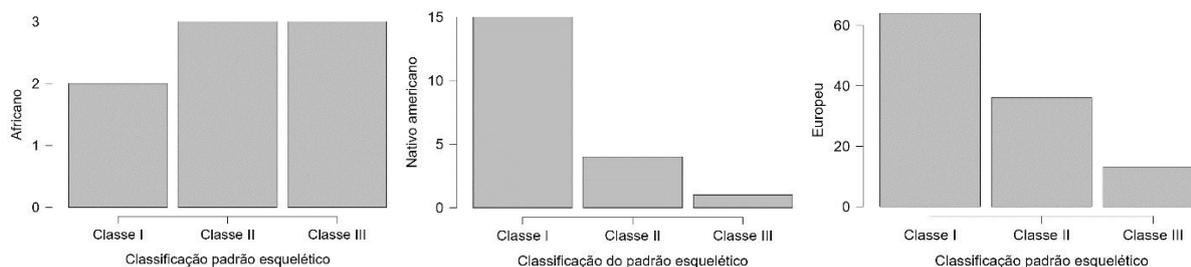
Tabela 6 – Dados demográficos de acordo com a classificação esquelética (Classe I/Classe II/Classe III)

Variáveis	Padrão Esquelético			p-valor
	Classe I	Classe II	Classe III	
N	81	43	17	
Idade, 18-29 anos	28	12	41	
Idade, 30-49 anos	21	04	18	0,507
Idade, 50-70 anos	05	03	09	
Sexo, % masculino/feminino	52/29	30/13	12/05	0,549
Ancestralidade Africana	02	03	03	
Ancestralidade Nativo Americano	15	04	01	0,071
Ancestralidade Européia	64	36	13	
Dor/estalo ATM (sim/não)	15/66	21/22	07/10	0,001
Apinhamento dentário (sim/não)	55/26	26/17	06/11	0,042
Uso de chupeta/dedo (sim/não)	27/54	16/26	06/11	0,632
Amamentação (sim/não)	69/12	38/05	14/03	0,809
Mamadeira	23/58	13/30	04/13	0,874
Histórico prognatismo (sim/não)	17/64	13/30	10/07	0,007
Histórico retrognatismo (sim/não)	10/71	09/34	02/15	0,410
Gene <i>FGFRL1</i> (ins/del _{del})	57/24	32/11	12/05	0,888
Gene <i>COL18A1</i> (ins/del _{del})	03/78	01/42	0/17	0,685
Gene <i>COL18AX</i> (ins _{ins} /del)	79/02	43/0	15/02	0,045
Gene <i>MY01H</i> (ins _{ins} /del _{del})	12/44/25	05/24/14	02/09/06	0,985
Gene <i>DUSP16</i> (ins _{ins} /del _{del})	01/16/64	0/10/33	0/04/13	0,914
Gene <i>MY09B</i> (ins/del _{del})	71/10	37/06	15/02	0,960
Gene <i>MY05B</i> (ins _{ins} /del _{del})	39/34/08	19/20/04	07/10/0	0,601

Fonte: Autores da pesquisa

Adicionalmente, correlacionando o padrão esquelético observado com o perfil de ancestralidade genômica das amostras (Gráfico 01), obtivemos um valor de $p=0,071$. Na representação dessa relação por meio do gráfico de colunas, percebe-se que há uma similaridade entre os indivíduos com maior contribuição europeia e nativo americana, com predominância do padrão classe I esquelética, diferentemente do que percebemos nos indivíduos com maior contribuição de ancestralidade genômica africana, onde nota-se uma equivalência entre os padrões classe II e III em relação ao padrão classe I.

Gráfico 01 - Classificação dos padrões esquelético com a distribuição da ancestralidade no gráfico de colunas.



$p = 0,071$

Fonte: Autores da pesquisa

A comparação das variáveis idade, sexo, dor/estalo ATM, apinhamento dentário, uso de chupeta/dedo, amamentação, mamadeira, histórico prognatismo, histórico retrognatismo, controle genético da ancestralidade genômica e a classificação do padrão facial, a fim de verificar possíveis fatores de confusão, está apresentada na Tabela 7. Destacam-se as variáveis ancestralidade genômica do tipo nativo americana, idade e apinhamento dentário com elevado valor de significância.

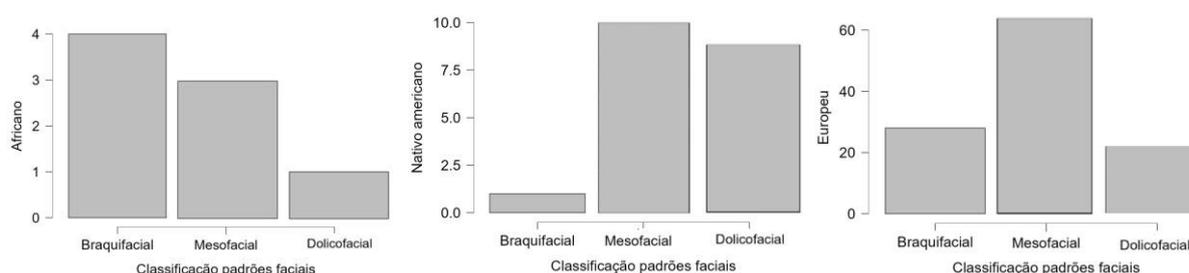
Tabela 7 – Dados demográficos de acordo com padrão facial (Braquifacial/Mesofacial/Dólicofacial)

Variáveis	Padrão Facial			p-valor
	Braquifacial	Mesofacial	Dolicofacial	
N	33	76	32	
Idade, 18-29 anos	04	32	18	
Idade, 30-49 anos	09	06	04	0,001
Idade, 50-70 anos	20	38	10	
Sexo, % masculino/feminino	25/08	49/27	21/11	0,299
Ancestralidade Européia	28	63	22	
Ancestralidade Africana	04	03	01	0,024
Ancestralidade Nativo Americana	01	10	09	
Dor/estalo ATM (sim/não)	05/27	29/47	08/24	0,065
Apinhamento dentário (sim/não)	14/19	47/29	26/06	0,006
Uso de chupeta/dedo (sim/não)	11/22	28/47	10/22	0,865
Amamentação (sim/não)	28/05	64/12	29/03	0,672
Mamadeira	09/24	26/50	05/27	0,146
Histórico prognatismo (sim/não)	11/22	19/57	10/22	0,620
Histórico retrognatismo (sim/não)	04/29	10/66	07/25	0,447
Gene <i>FGFRL1</i> (ins/del _{del})	23/10	54/22	24/08	0,882
Gene <i>COL18A1</i> (ins/del _{del})	01/32	01/75	02/30	0,369
Gene <i>COL18AX</i> (ins _{ins} /del)	31/02	74/02	32/0	0,335
Gene <i>MY01H</i> (ins _{ins} /del _{del})	03/22/08	11/41/24	05/14/13	0,465
Gene <i>DUSP16</i> (ins _{ins} /del _{del})	0/07/26	0/15/61	01/08/23	0,419
Gene <i>MY09B</i> (ins/del _{del})	28/05	65/11	30/02	0,452
Gene <i>MY05B</i> (ins _{ins} /del _{del})	12/18/03	37/32/07	16/14/02	0,745

Fonte: Autores da pesquisa

Correlacionando os perfis de ancestralidade genômica analisados em nossas amostras com o padrão facial obtivemos um valor significativo de $p=0,024$. Nos gráficos de colunas, observa-se que há um predomínio do padrão braquifacial nos indivíduos com maior contribuição da ancestralidade africana; em relação aos nativo americanos, há um relativo equilíbrio entre o padrão mesofacial e dólícofacial e nos indivíduos onde há predominância da ancestralidade europeia, observa-se um aumento considerável do padrão mesofacial em relação aos dois grupos anteriores (Gráfico 02).

Gráfico 02 - Classificação dos padrões faciais com a distribuição da ancestralidade no gráfico de colunas

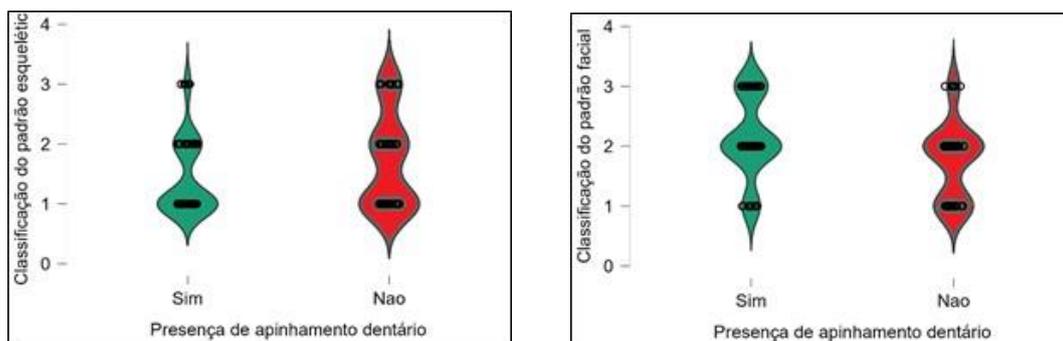


$$p = 0,024$$

Fonte: Autores da pesquisa

A variável apinhamento dentário apresentou-se significativa nos dois padrões investigados. No padrão esquelético ($p=0,042$), observa-se que a presença do apinhamento dentário bem como a ausência, é mais concentrada nos indivíduos que apresentam padrão esquelético classe I e II, enquanto no padrão facial ($p=0,006$), observa-se uma perceptível diferença nos gráficos. O apinhamento dentário neste caso, concentra-se em sua grande maioria nos indivíduos com padrão facial do tipo meso e dólícofacial e a ausência de apinhamento nos padrões meso e braquifacial (Gráfico 03).

Gráfico 03 - Classificação dos padrões esquelético e facial com a presença de apinhamento dentário



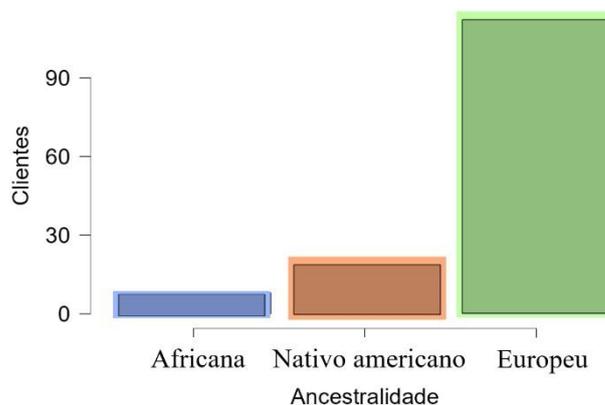
$$p = 0,042$$

$$p = 0,006$$

Fonte: programa JASP, Versão 0.15.0.0.

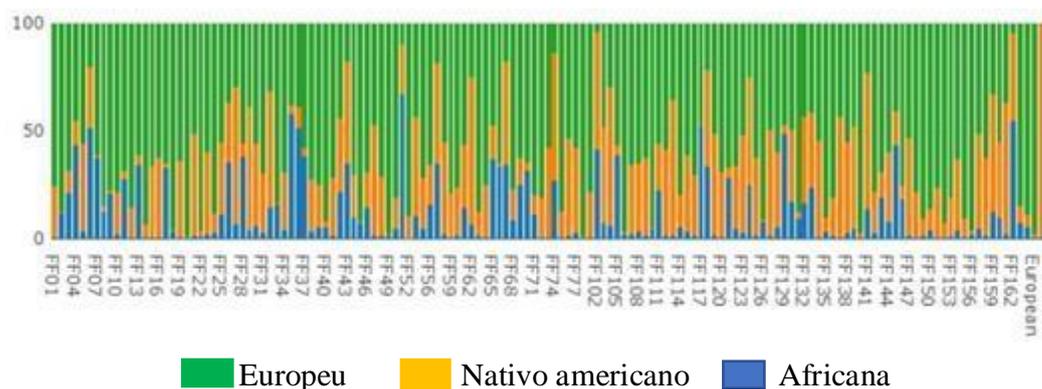
A finalidade da avaliar a ancestralidade genômica da amostra foi o de ajustar os resultados pela ancestralidade e avaliar uma possível influência em relação aos genótipos analisados relacionando-os as maloclusões investigadas, demonstrando a heterogeneidade genética da população. Para isto, utilizamos marcadores de inserção e deleção que, segundo Moura-Neto et al 2017, possui baixa taxa de mutação. A ancestralidade genômica das amostras investigadas estão apresentadas no Gráfico 04 e 05. Na população investigada, observa-se uma predominância de marcadores da ancestralidade europeia em relação ao nativo americana e africana.

Gráfico 04 - Distribuição em colunas da ancestralidade



Fonte: Autores da pesquisa

Gráfico 05 – Representação gráfica da Genotipagem dos Marcadores Informativos de Ancestralidade



Fonte: software Structure v.2.3.4

Indivíduos com o fenótipo prognata ou com histórico familiar de prognatismo estão sugestivamente associados a uma herança autossômica dominante, com penetrância incompleta (Cruz, 2006), associado ou não com o retrognatismo maxilar. Adicionalmente, a estas características foram acrescentadas as medidas cefalométricas (documentação pré-ortodôntica)

do indivíduo participante da pesquisa. Na Tabela 8 são apresentados os dados de regressão logística entre os indivíduos com prognatismo e retrognatismo familiar e as variáveis *MYO1H*, *MYO9B*, *DUSP16*, padrão esquelético, idade, sintomas de DTM e amamentação. As variáveis *MYO1H*, *MYO9B*, idade e ausência de sintomas de DTM apresentaram valores significante de *p*.

Tabela 8 - Relação entre Prognatismo e Prognatismo familiar e as variáveis *MYO1H*, *MYO9B*, Padrão esquelético, *DUSP16*, Idade, sintomas de DTM e amamentação.

PROGNATISMO E PROGNATISMO FACIAL	β	Erro	Wald	df	Sig	Exp (β)	95% Confidence Interval for Exp (β)	
							Limite Inferior	Limite Superior
<i>MYO1H (ins)</i>	,688	,342	4,039	1	,044	1,989	1,017	3,891
<i>MYO9B (del1/del1)</i>	1,172	,595	3,877	1	,049	3,227	1,005	10,356
Padrão esquelético (Classe I)	-,003	,027	,017	1	,898	,997	,945	1,051
<i>DUSP16 (del)</i>	-,199	,514	,149	1	,699	,820	,299	2,245
Idade (18-29 anos)	1,529	,627	5,943	1	,015	4,614	1,349	15,777
Idade (30-49 anos)	1,258	,592	4,515	1	,034	3,520	1,103	11,236
Sintomas de DTM (não)	1,049	,460	5,193	1	,023	2,854	1,158	7,032
Amamentação (não)	,969	,750	1,667	1	,197	2,635	,605	11,471

P.S.: A categoria de referência é: SIM

Fonte: Autores da pesquisa

Indivíduos com o fenótipo retrognata ou com histórico familiar de retrognatismo estão sugestivamente associados a uma herança autossômica dominante, com penetrância incompleta (Cruz, 2006), apresentando deficiência de crescimento osso mandibular com tendência a expansão no eixo vertical. Adicionalmente, a estas características foram acrescentadas as medidas cefalométricas (documentação pré-ortodôntica) do indivíduo participante da pesquisa. Na Tabela 9 são apresentados os dados de regressão logística entre os indivíduos com retrognatismo ou com histórico familiar e as variáveis *MYO1H*, *MYO9B*, *DUSP16*, padrão esquelético, idade, sintomas de DTM e amamentação. O gene *MYO1H* - del ($p=0,046$; OR: 2,4) aparece também como fator de risco nos indivíduos com retrognatismo, porém com mais expressão do que nos indivíduos com prognatismo.

Tabela 9 – Relação entre Retrognatismo e Retrognatismo familiar e as variáveis *MYO1H*, *MYO9B*, Padrão esquelético, *DUSP16*, Idade, sintomas de DTM e amamentação.

RETROGNATISMO E RETROGNATISMO FAMILIAR	β	Erro	Wald	df	Sig	Exp (β)	95% Confidence Interval for Exp (β)	
							Limite Inferior	Limite Superior
<i>MYO1H (ins)</i>	,909	,455	3,985	1	,046	2,482	1,017	6,057
<i>MYO9B (del1/del1)</i>	,189	,933	,041	1	,839	1,208	,194	7,519
Padrão esquelético (Classe I)	-,023	,043	,275	1	,600	,978	,898	1,064
<i>DUSP16 (del)</i>	-1,113	,585	3,624	1	,057	,328	,104	1,033
Idade (18-29 anos)	-,613	,851	,507	1	,477	,542	,100	2,931
Idade (30-49 anos)	,740	,926	,638	1	,424	2,096	,341	12,866
Sintomas de DTM (não)	,193	,620	,097	1	,755	1,213	,360	4,093
Amamentação (não)	1,106	1,111	,992	1	,319	3,023	,343	26,672

P.S.: A categoria de referência é: SIM.

Fonte: Autores da pesquisa

Nossos resultados sugerem (Tabela 10) que indivíduos que utilizaram mamadeira por tempo prolongado, não tiveram o estímulo adequado do sistema motor-oral sensorial de forma adequada; apresentaram um aumento de 2,1 vezes para um marcador biológico do tipo deleção do gene *MYO5B* ($p=0,026$ e $OR=2,1$), resultado sugestivo para o retrognatismo mandibular compatível com a maloclusão classe II de Angle. Em relação a faixa etária compreendida entre 18 e 29 anos, ela aparece como fator de proteção ($p=0,032$; $OR=0,15$).

Tabela 10 – Relação entre a utilização de mamadeira por tempo prolongado e as variáveis *DUSP16*, *MYO5B*, *MYO9B*, amamentação, sintomas de DTM, idade e apinhamento dentário.

UTILIZAÇÃO DE MAMADEIRA POR TEMPO PROLONGADO	β	Erro	Wald	df	Sig	Exp (β)	95% Confidence Interval for Exp (β)	
							Limite inferior	Limite superior
<i>DUSP16</i> (del)	-,767	,3238	2,804	1	,094	,465	,189	1,140
<i>MYO5B</i> (del)	,745	,458	4,932	1	,026	2,105	1,091	4,062
<i>MYO9B</i> (del1/del1)	,668	,335	1,274	1	,259	1,950	,612	6,218
Amamentação (não)	-,718	,538	1,779	1	,182	,488	,170	1,400
Sintomas de DTM (não)	-,694	,470	2,176	1	,140	,500	,199	1,256
Idade (18-29 anos)	-1,865	,871	4,586	1	,032	,155	,028	,854
Idade (30-49 anos)	-1,515	,843	3,231	1	,072	,220	,042	1,147
Apinhamento dentário (não)	-,198	,433	,209	1	,648	,821	,352	1,916

P.S.: A categoria de referência é: SIM.

Fonte: Autores da pesquisa

Na Tabela 11 indicamos a relação entre a presença de apinhamento dentário e as variáveis padrão facial, amamentação, utilização prolongada de chupeta ou dedo e utilização de mamadeira. Observa-se um “*p*” significativo naqueles indivíduos com apinhamento dentário que apresentaram padrão braquifacial ($p= 0,003$; $OR=1,12$) que é de 1,1 vez maior em relação aos padrões mesofacial e dólcofacial.

Tabela 11 – Relação entre a presença de apinhamento dentário e as variáveis padrão facial, amamentação, não utilização prolongada de chupeta ou dedo e utilização de mamadeira.

PRESENÇA DE APINHAMENTO DENTÁRIO	β	Erro	Wald	df	Sig	Exp (β)	95% Intervalo de confiança para Exp (β)	
							Limite inferior	Limite superior
Padrão facial (Braquifacial)	,115	,038	9,006	1	,003	1,122	1,041	1,209
Amamentação (não)	-,963	,639	2,275	1	,131	,382	,109	1,334
Chupeta/Dedo (não)	,417	,409	1,043	1	,307	1,518	,681	3,381
Mamadeira (não)	,387	,425	,826	1	,363	1,472	,639	3,388

P.S.: A categoria de referência é: SIM.

Fonte: Autores da pesquisa

Na Tabela 12, observa-se a relação entre sexo masculino e as variáveis padrão facial, *FGFRL1*, *COL18A1*, *MYO9B*, utilização de chupeta ou dedo por tempo prolongado e sintomas de disfunção temporomandibular (DTM).

Os resultados sugerem que os genes *FGFRL1 (del)* e *COL18A1 (del)* apareceram como fatores de risco em indivíduos do sexo masculino, enquanto o gene *MYO9B (del/del)*, uso de chupeta/dedo e sintomas de DTM apareceram como fatores de proteção.

A probabilidade do alelo *del/del* nos genes *FGFRL1* ($p=0,008$; OR=17,37) e *COL18A1* ($p=0,049$; OR=22,63) foi de 17,3 e 22,6 vezes maior em relação ao sexo masculino, respectivamente.

Por outro lado, em nosso estudo, a *MYO9B (del-1/del-1)* ($p=0,027$; OR=0,069), uso de chupeta/dedo ($p=0,030$; OR=0,378), e a ausência de sintomas de DTM ($p=0,026$; OR=0,346) aparecem como fatores de proteção para o sexo masculino.

Tabela 12 – Relação entre sexo masculino e as variáveis padrão facial, *FGFRL1*, *COL18A1*, *MYO9B*, não utilização de chupeta ou dedo por tempo prolongado e sintomas de DTM.

GÊNERO MASCULINO	β	Erro	Wald	df	Sig	Exp (β)	95% Intervalo de confiança para Exp (β)	
							Limite inferior	Limite superior
Padrão facial (Braquifacial)	,588	,612	,923	1	,337	1,800	,543	5,968
Padrão facial (Mesofacial)	-,365	,497	,541	1	,462	,694	,262	1,838
<i>FGFRL1 (del)</i>	2,855	1,081	6,973	1	,008	17,377	2,087	144,660
<i>COL18A1 (del)</i>	3,119	1,585	3,874	1	,049	22,630	1,013	505,317
<i>MYO9B (del/del)</i>	-2,679	1,280	4,916	1	,027	,069	,006	,733
Chupeta/Dedo (não)	-,972	,448	4,701	1	,030	,378	,157	,911
Sintomas de DTM (não)	-1,060	,476	4,959	1	,026	,346	,136	,881

P.S.: A categoria de referência é: MAS.

Fonte: Autores da pesquisa

Na Tabela 13, observa-se a relação entre sexo feminino e as variáveis padrão facial, *FGFRL1*, *COL18A1*, *COL18AX*, *MYO1H*, *MYO9B*, *MYO5B*, amamentação, utilização de chupeta ou dedo por tempo prolongado e utilização de mamadeira. Os resultados sugerem que as variantes *FGFRL1 (del)*, *MYO5B (del)* e o não uso de chupeta/dedo apareceram como fatores de risco, enquanto o gene *MYO9B (del-1/del-1)* e não ser retrognata apareceram como fatores de proteção. A probabilidade do alelo *del/del* nos genes *FGFRL1* ($p=0,010$; OR=20,03) e *MYO5B* ($p=0,016$; OR=2,58) e uso de chupeta/dedo ($p=0,002$; OR=5,50) é de 20, 2,5 e 5,5 vezes maior em relação ao sexo feminino, respectivamente.

Tabela 13 – Relação entre sexo feminino e as variáveis padrão facial, *FGFRL1*, *COL18A1*, *COL18AX*, *MYO1H*, *MYO9B*, *MYO5B*, amamentação, não utilização de chupeta ou dedo por tempo prolongado e utilização de mamadeira.

GÊNERO FEMININO	β	Erro	Wald	df	Sig	Exp(β)	95% Intervalo de confiança para Exp (β)	
							Limite inferior	Limite superior
Padrão facial (braquifacial)	,001	,041	,001	1	,976	1,001	,924	1,085
<i>FGFRL1 (del)</i>	2,997	1,167	6,600	1	,010	20,031	2,035	197,148
<i>COL18A1 (del)</i>	2,181	1,660	1,726	1	,189	8,851	,342	228,995
<i>COL18AX (del)</i>	-1,588	1,430	1,232	1	,267	,204	,012	3,372
<i>MYO1H (del)</i>	,643	,383	2,816	1	,093	1,903	,898	4,035
<i>MYO9B (del1/del1)</i>	-2,879	1,340	4,615	1	,032	,056	,004	,777
<i>MYO5B (del)</i>	,949	,394	5,797	1	,016	2,583	1,193	5,594
Amamentação (não)	,086	,702	,015	1	,903	1,090	,275	4,309
Chupeta/Dedo (não)	1,706	,549	9,643	1	,002	5,505	1,876	16,154
Mamadeira (não)	-,388	,507	,586	1	,444	,678	,251	1,832
Sintomas de DTM (não)	1,050	,577	3,311	1	,069	2,858	,922	8,857
Apinhamento dentário (não)	-,809	,509	2,520	1	,112	,445	,164	1,209
Prognata (não)	,441	,548	,647	1	,421	1,554	,531	4,549
Retrognata (não)	-1,891	,726	6,788	1	,009	,151	,036	,626

P.S.: A categoria de referência é: SIM.

Fonte: Autores da pesquisa

Na Tabela 14 comparamos a faixa etária de 18-29 anos contra as variáveis faixas etárias de 30-49 anos e 50-70 anos. Quando comparado a faixa etária 18-29 anos, com as demais, observa-se em relação aos indivíduos que se encontram entre 30-49 anos, que a deleção presente no gene *DUSP16 – del* ($p=0,042$; OR:3,109), o padrão facial braquifacial ($p=0,033$; OR=1,100) e o gênero feminino ($p=0,014$; OR=3,152) se apresentam como fator de risco, e o gene *MYO9B - del1/del1* ($p=0,026$; OR=0,143) como fator de proteção.

Quando associamos a faixa etária compreendida entre 50 -70 anos com a categoria de referência 18-29 anos, encontramos o padrão facial braquifacial ($p=0,022$; OR=1,133) e o uso da mamadeira por tempo prolongado ($p=0,030$; OR=6,482) como fatores de risco, enquanto a ausência de familiar prognata ($p=0,025$; OR=0,229) como fator de proteção.

Tabela 14 – Relação entre a faixa etária de 18-29 anos e as variáveis faixas etárias de 30-49 anos e 50-70 anos.

IDADE DE 18-29 ANOS	β	Erro	Wald	df	Sig	Exp (β)	95% Intervalo de confiança para Exp (β)	
							Limite inferior	Limite superior
<i>DUSP16 (del)</i>	1,134	,557	4,146	1	,042	3,109	1,043	9,265
<i>MYO9B (del1/ del1)</i>	-1,943	,875	4,930	1	,026	,143	,026	,796
<i>MYO5B (del)</i>	-,336	,368	,836	1	,361	,714	,347	1,469
30-49 ANOS	,096	,045	4,532	1	,033	1,100	1,008	1,202
Gênero (Fem)	1,148	,467	6,050	1	,014	3,152	1,263	7,867
Prognata (não)	-,495	,515	,923	1	,337	,609	,222	1,674
Retrognata (não)	1,103	,691	2,547	1	,111	3,013	,778	11,672
Mamadeira + 2 anos (não)	,491	,475	1,071	1	,301	1,634	,645	4,144
<i>DUSP16 (del)</i>	,714	,842	,719	1	,397	2,042	,392	10,644
<i>MYO9B (del1/del1)</i>	-1,204	1,159	1,078	1	,299	,300	,031	2,910
<i>MYO5B (del)</i>	-,803	,511	2,472	1	,116	,448	,164	1,219
50-70 ANOS	,125	,055	5,247	1	,022	1,133	1,018	1,262
Gênero (Fem)	,607	,670	,822	1	,365	1,835	,494	6,818
Prognata (não)	-1,475	,660	4,998	1	,025	,229	,063	,834
Retrognata (não)	,770	,924	,694	1	,405	2,159	,353	13,199
Mamadeira + 2 anos (não)	1,869	,859	4,736	1	,030	6,482	1,204	34,892

P.S.: A categoria de referência é: 18-29.

Fonte: Autores da pesquisa

A Tabela 15 apresenta a relação entre a existência de sintomas de disfunção temporomandibular contra as variáveis *DUSP16*, padrão esquelético, sexo feminino, prognata e retrognata. Em relação a presença de sintomas da DTM (Disfunção Temporomandibular), o gene *DUSP16* ($p=0,047$; OR=3,169) e a ausência de prognatas na família ($p=0,032$; OR=2,647) aparecem como fatores de risco. E o sexo feminino ($p=0,035$; OR=0,355) aparece como fator de proteção.

Em relação ao gene *DUSP16*, indivíduos que apresentam o alelo *del-1* no gene *DUSP16(del-1)* tem uma maior probabilidade (de 3,1 vezes) de apresentar sintomas DTM, levando-se em consideração que o resultado sugere o desenvolvimento da classe II, maloclusão mais avaliada em relação a DTM (Rocco et al., 2004).

Tabela 15– Relação entre a existência de sintomas de disfunção temporomandibular e as variáveis *DUSP16*, padrão esquelético, sexo feminino, prognata e retrognata.

EXISTÊNCIA DE SINTOMAS DE DTM	β	Erro	Wald	df	Sig	Exp (β)	95% Intervalo de confiança para Exp (β)	
							Limite inferior	Limite superior
<i>DUSP16 (del1)</i>	1,153	1,028	3,933	1	,047	3,169	1,014	9,908
Padrão esquelético (Classe I)	-,111	,582	2,982	1	,084	,895	,789	1,015
Gênero (Fem)	-1,037	,064	4,448	1	,035	,355	,135	,929
Prognata (não)	,973	,492	4,593	1	,032	2,647	1,087	6,445
Retrognata (não)	,213	,653	,107	1	,744	1,238	,344	4,452

P.S.: A categoria de referência é: Sim.

Fonte: Autores da pesquisa

A Tabela 16, confronta o uso prolongado da chupeta ou dedo com os demais fatores avaliados. O gene *MYO9B – del-1/del-1* ($p=0,037$; OR=5,926) é um fator de risco que tem a probabilidade de 5,9 vezes maior de apresentar maloclusão em relação a quem faz uso de chupeta ou dedo por tempo prolongado. Da mesma forma, o alelo *– del-1/del-1* do gene *MYO9B* está associado com a ausência de retrognatismo na família ($p=0,019$; OR=4,755). Em nosso estudo, a probabilidade da ausência de retrognatia ($p=0,019$; OR=4,755) na família é de 4,7 vezes maior em relação a quem não faz uso de chupeta ou dedo por tempo prolongado. Por este fato, pode resultar em maloclusão importante para pacientes com hábitos bucais deletérios.

Adicionalmente, o sexo feminino ($p=0,014$; OR=0,264) aparece como fator de proteção, quando confrontamos o uso prolongado da chupeta ou dedo com os demais fatores avaliados.

Tabela 16 – Relação entre o uso de chupeta ou dedo por tempo prolongado e as variáveis *DUSP16*, padrão esquelético classe I, *FGFRL1*, *MYO1H*, *MYO9B*, *MYO5B*, sexo feminino, prognatismo, retrognata, amamentação, sintomas de DTM, padrões faciais braquifacial e Mesofacial e idade 18-29 anos e 30-49 anos.

USO DE CHUPETA OU DEDO POR TEMPO PROLONGADO	β	Erro	Wald	df	Sig	Exp(β)	95% Intervalo de confiança para Exp (β)	
							Limite inferior	Limite superior
<i>DUSP16 (del)</i>	-,335	,512	,427	1	,513	,716	,262	1,951
Padrão esquelético (Classe I)	-,048	,064	,582	1	,446	,953	,841	1,079
<i>FGFRL1 (del)</i>	-,926	,639	2,104	1	,147	,396	,113	1,384
<i>MYO1H (del)</i>	-,529	,364	2,114	1	,146	,589	,289	1,202
<i>MYO9B (del/dell)</i>	1,779	,852	4,365	1	,037	5,926	1,116	31,458
<i>MYO5B (del)</i>	-,286	,370	,598	1	,439	,751	,364	1,551
Gênero (Fem)	-1,333	,542	6,042	1	,014	,264	,091	,763
Prognata (não)	-,445	,513	,752	1	,386	,641	,234	1,752
Retrognata (não)	1,559	,665	5,491	1	,019	4,755	1,291	17,516
Amamentação (não)	-,899	,634	2,008	1	,156	,407	,117	1,411
Sintomas de DTM (não)	-,008	,498	,000	1	,987	,992	,374	2,631
Padrão facial (Braquifacial)	,418	,656	,407	1	,523	1,520	,420	5,492
Padrão facial (Mesofacial)	-,004	,550	,000	1	,994	,996	,339	2,926
Idade (18-29 anos)	,944	,684	1,905	1	,167	2,571	,673	9,826
Idade (30-49 anos)	-,039	,617	,004	1	,950	,962	,287	3,226

P.S.: A categoria de referência é: Sim.

Fonte: Autores da pesquisa

6. DISCUSSÃO

Alguns autores relatam, que pacientes que procuram atendimento ortodôntico podem ter sido afetados por genes polimórficos (Hartsfield et al., 2008), e que o conhecimento e compreensão dessas variações genéticas em termos quantitativos é importante para os processos preventivos. O que não sabemos ainda, talvez por sua complexidade, é a associação que existe entre vários fatores, e a importância dessa associação com a odontologia. A ação dessas variantes, responsáveis pelo desenvolvimento de discrepâncias faciais ocorre durante a fase inicial de crescimento craniofacial. Por este motivo, é de suma importância, o entendimento do mecanismo que ocorre durante ao processo de remodelação óssea durante a fase de crescimento facial. Individualmente, pode ser que uma variante não exerça grande papel nesta remodelação, mas, em conjunto com outros fatores, pode tornar-se importante marcador a ser estudado, pela ação de efeitos aditivos significativos.

O gene *FGFRL1*, codifica o fator de crescimento semelhante ao receptor de fibroblasto 1. Está relacionado ao crescimento e desenvolvimento do esqueleto ao longo do tempo, desde sua formação até a estrutura madura e participa, neste desenvolvimento em ação conjunta com outros genes, a deleção que ocorre neste gene pode afetar o crescimento e desenvolvimento

ósseo. Em nossos resultados os indivíduos do sexo masculino apresentaram associação significativa com o alelo *FGFRL1(del)* ($p=0,008$; $OR=17,37$), indicando risco (Tabela 12).

Trueb et al., em 2006 investigaram a expressão do *FGFRL1* durante o desenvolvimento embrionário de mamíferos, usando o sistema de camundongos, onde observaram que em embriões de seis semanas, a expressão do mesmo era baixa, com aumento significativo até o nascimento. Além disso, alguns tipos de músculos, incluindo os músculos da língua e do diafragma, expressam *FGFRL1* em um nível relativamente alto. Para os autores é concebível que o *FGFRL1* interaja com outros *FGFRs*, que são expressos nas cartilagens e nos músculos, para modular a sinalização do *FGF* (fibroblast growth factor). Rieckmann (2009) concluiu que é provável que o gene mutante do *FGFRL1* contribua para as malformações esqueléticas do paciente, após estudar o efeito da mutação do *FGFRL1 in vitro*, onde observou que tanto o tipo selvagem quanto o tipo mutante, inibiram a sinalização do *FGF*, diferindo apenas em sua localização subcelular. A deleção de qualquer um deles levou à redistribuição preferencial de *FGFRL1* para a membrana plasmática. A deleção presente no gene *FGFRL1*, é fator de risco para ambos os sexos conforme visualizados nas Tabelas 10 e 11. Trueb (2011) dando continuidade aos seus estudos com camundongos detectou uma deleção direcionada do gene *FGFRL1* e observou que eles morrem ainda no período perinatal devido a alterações em seu diafragma, apresentando também agenesia renal bilateral, sugerindo um papel essencial do *FGFRL1* no desenvolvimento renal.

Em relação a deleção no gene *DUSP16*, nossos resultados mostram que essa característica funciona como fator de proteção em relação ao desenvolvimento ósseo/muscular (Tabela 09), sugerindo que a presença do alelo deleção (*del*) não afeta a regulação das MAPKs que regulam positiva ou negativamente a adesão, migração, fusão e sobrevivência de osteoclastos e reabsorção óssea osteoclástica.

Nikopensius et al., (2013), citaram que a região 12q22-q23 portadora de fosfatase de especificidade dupla 6 (*DUSP6*) pode estar geneticamente ligada ao prognatismo mandibular. Como, o indivíduo que faz uso prolongado da mamadeira, não projeta a mandíbula para frente para poder alimentar-se, ele tem um risco menor de desenvolver o prognatismo, mantendo um crescimento adequado das estruturas, funcionando neste caso como fator de proteção em relação a deleção encontrada no gene *DUSP16* (Tabela 10). Em nosso estudo, obtivemos a deleção da *DUSP16*, como fator de risco, em especial, para a faixa etária compreendida entre 30-49 anos. Divergindo do estudo de Nikopensius et al., (2013), onde relatou que a região 12q22-q23 pode estar geneticamente ligada ao prognatismo mandibular.

Segundo Lee et al. (2018), o osso sofre remodelação contínua, regulada homeostaticamente pela comunicação concertada entre os osteoblastos formadores de osso e os osteoclastos que degradam o osso e são regulados pelas MAPKs. Estas células gigantes multinucleadas, secretam proteases (por exemplo, catepsina K) que degradam a matriz colágena orgânica e estabelecem acidose localizada no local de reabsorção óssea por meio do bombeamento de prótons para facilitar a dissolução do mineral inorgânico. Tal sinalização é mediada por proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPKs), reguladas pelas DUSPs, incluindo a quinase regulada por sinal extracelular (ERK), quinase N-terminal c-Jun (JNK) e p38 MAPK (p38), que foi reconhecida como crítica para a diferenciação e ativação de osteoclastos normais. Ainda segundo Lee et al. (2018), vários estímulos exógenos e endógenos contribuem para determinar se as MAPKs regulam positiva ou negativamente a adesão, migração, fusão e sobrevivência de osteoclastos e reabsorção óssea osteoclástica.

Chen et al. (2019) citam que as fosfatases de dupla especificidade (DUSPs) desfosforilam muitas moléculas de sinalização importantes, incluindo MAPKs (reguladores-chave da transdução de sinal e respostas celulares). Portanto, anormalidades nas MAPKs estão associadas a várias doenças.

Ross et al. (2019), associaram uma nova deleção gênica contígua heterozigótica de 290 kb na banda p13.2 do cromossomo 12 (*DUSP16*), englobando LRP6 e ETV6 a trombocitopenia hereditária e a oligodontia em três gerações de uma família. Hipodontia grave ou oligodontia é definida como a ausência de seis ou mais dentes, excluindo os terceiros molares. Estima-se que esses tipos estejam presentes em 0,14% da população caucasiana, com maior incidência em mulheres do que em homens (Polder et al., 2004).

Em relação ao gene *COL18A1*, nossos resultados sugerem que ele também atua como fator de risco para o sexo masculino *COL18A1* ($p=0,049$; $OR=22,63$) (Tabela 12). Este gene, conhecido como endostatina, atua principalmente como inibidor da angiogênese, mas também é expresso na cartilagem e fibrocartilagem. Pufe et al. (2004) em sua pesquisa, tinham como objetivo, obter uma visão mais profunda dos mecanismos que regulam a avascularidade dos tecidos cartilagosos, avaliando a expressão do fragmento antiangiogênico do colágeno 18 e sua potência para inibir a angiogênese. Os autores observaram uma forte produção de endostatina/colágeno 18 na articulação e fibrocartilagem e uma potência inibitória sobre a via de sinalização do *VEGF* (que codifica o fator de crescimento vascular endotelial); tem como função a estimulação da proliferação de células vasculares, levando à formação de vasos sanguíneos (angiogênese) e impedindo sua morte celular por apoptose. Pufe et al. (2004)

demonstraram que na cartilagem epifisária fetal de humanos, altos níveis de endostatina/colágeno 18 podem ser detectados, enquanto níveis significativamente mais baixos foram encontrados na cartilagem articular de adultos. A expressão espacial e temporal da endostatina/colágeno 18 no tecido cartilaginoso e sua potência quanto à inativação da sinalização do *VEGF* sugere que este fator antiangiogênico é importante não só para o desenvolvimento, mas também para a manutenção de zonas avasculares na cartilagem e fibrocartilagem.

Hoberg et al. (2009), avaliaram diversos fatores, dentre eles, o *COL18*, em fibrocondrócitos em comparação com células em co-cultura com células endoteliais da veia umbilical humana (HUVEC). A expressão de endostatina foi enumerada em sobrenadantes de células. Um ensaio de proliferação foi usado para investigar a atividade mitótica das células. Concluíram que a expressão do fator antiangiogênico endostatina aumentou nos fibrocondrócitos. Isso pode limitar as capacidades de regeneração da lesão meniscal *in vivo*.

Nguyen et al. 2019, avaliaram o *COL18* modulando a formação dos grânulos de queratohialina que contêm precursores de queratina resultando na queratinização da mucosa oral. Na cavidade oral, a mucosa queratinizada também é crucial para manter os tecidos periodontais ou peri-implantares saudáveis. Neste estudo, os autores investigaram os papéis do *COL18* presente na membrana basal, na queratinização da mucosa oral. A análise histológica da mucosa oral queratinizada e não queratinizada mostrou que o *COL18* foi altamente expresso na mucosa queratinizada, demonstrando a importância dele na queratinização da mucosa oral.

Lee (2018), (bancos de dados BioGPS Mouse Cell Type e Tissue Gene Expression (Wu C. et al., 2013), lista várias miosinas (*MYO1E*, *MYO1F*, *MYO7A* e *MYO9B*) altamente expressas em osteoclastos em relação a outros tecidos, sugerindo que alguns desses genes, como o *MYO9B*, são importantes para a fisiologia dos osteoclastos.

Para Lee (2018), a formação do esqueleto é determinada por processos de modelagem e remodelação óssea, realizados pelas células que constroem e reabsorvem o osso conforme respondem a sinais mecânicos, hormonais e outros sinais externos e internos. Como o único tipo de célula de reabsorção óssea, os osteoclastos possuem um citoesqueleto de actina extremamente dinâmico que impulsiona sua função neste empreendimento. Os rearranjos de actina guiam a capacidade dos osteoclastos para a fusão do precursor durante a diferenciação, para a migração através das superfícies ósseas e detecção de sua composição, e para a geração de superestruturas de actina exclusivas necessárias para o processo de reabsorção. Tal processo é chamado de osteoclasia, resultante da secreção de diversas substâncias, incluindo ácidos, como o láctico e o cítrico, que são responsáveis por diminuir o pH, facilitando a dissolução

de minerais e fortes enzimas hidrolíticas, que digerem a matriz extracelular. O processo de osteoclasia é regulado especialmente por componentes do sistema endócrino: a tireoide, que secreta calcitonina; e a paratireoide, que secreta o paratormônio. Nesse sentido, não é surpreendente que as miosinas (a superfamília das proteínas motoras à base de actina), desempenhem papéis importantes nesta fisiologia.

Segundo Lee (2018), as miosinas, embora codificadas por diferentes genes e diferirem significativamente em tamanho, possuem uma estrutura semelhante devido aos seus papéis como proteínas motoras baseadas em actina. Odronitz 2007, cita que trinta e cinco classes de miosinas estão presentes no domínio filogenético eucariótico, e cada uma delas é representada por um numeral romano (por exemplo, classes II, VI, XVIII). Além disso, as classes individuais podem conter vários genes com funções distintas que são representadas por um número e uma letra (por exemplo, Myo1c ou miosina IC). Entre as 12 classes expressas por humanos (I, II, III, V, VI, VII, IX, X, XV, XVI, XVIII, XIX) estão 38 genes de miosina.

Em nosso estudo, o gene da *MYO9B*, também aparece desempenhando importante papel na remodelagem do tecido ósseo. O alelo *dell/dell da MYO9B*, aparece como fator de risco em relação ao prognatismo ($p=0,049$, $OR=3,2$) e ao uso prolongado de chupeta e/ou dedo ($p=0,037$, $OR=5,92$) (Tabelas 8 e 16); já em relação aos gêneros masculino ($p=0,027$, $OR=0,069$), feminino ($p=0,032$, $OR=0,056$) e nos indivíduos entre 30 e 49 anos de idade ($p=0,026$, $OR=0,143$), o referido alelo *dell/dell* aparece como fator de proteção (Tabelas 12, 13 e 14).

Os genes *MYO1H (ins)* ($p=0,044$; $OR: 1,9$) também aparece como fator de risco, para o indivíduo com prognatismo. Em relação ao gene da *MYO1H*, nossos dados demonstram que a presença do alelo inserção (*ins*) apresenta um risco de 1,9 vezes maior em relação a outras classes do padrão facial nos indivíduos (Tabela 8), resultados que corroboram com os dados da literatura. Deste modo, as variáveis idade, ausência de DTM e os genes *MYO1H* e *MYO9B* (Tabela 8), quando associadas, sugerem o desenvolvimento do prognatismo nestes indivíduos.

Em relação ao gene *MYO9B* (19p13.2), Tassopoulou-Fishell M et al., 2012, destacam vários *loci* candidatos sugeridos como influenciando o prognatismo mandibular, dentre eles, o *loci* 19p13.2 (*MYO9B*). Nas 80 amostras de Pittsburg, foi revelada uma associação entre um marcador em *MYO1H* (rs10850110) e o fenótipo de prognatismo mandibular ($p = 0,03$).

Tassopoulou-Fishell et al., 2012, demonstraram aumento no risco para o desenvolvimento de prognatismo mandibular na população americana. Segundo Stedman et al. (2004) e Laakso et al. (2008), o gene *MYO1H* codifica as miosinas, que constituem as células musculares, que após interação com filamentos de actina, usam hidrólise de adenosina trifosfato para gerar força mecânica, contração muscular e transporte de vesículas. Este gene estaria

ligado ao problema da maloclusão de Classe III através da hipótese da matriz funcional, onde o crescimento esquelético seria estimulado pela matriz muscular subjacente.

Por outro lado, o alelo deleção presente no gene da *MYO1H* ($p=0,046$; OR: 2,48) aparece como fator de risco, para o indivíduo com retrognatismo ou com histórico de retrognatismo familiar (Tabela 9) com um risco 2,5 vezes maior de apresentar diminuição do crescimento ósseo em relação aos demais indivíduos da população. O retrognatismo se caracteriza pela retração óssea, influenciando na estética e na harmonização facial do paciente. Além disso, essa disfunção afeta a respiração, a fala, a mordida e várias outras funções. Pode ser resultado de uma mandíbula pouco desenvolvida, posicionada mais posteriormente, dando ao indivíduo o aspecto de queixo “curto” ou “pequeno”, ou de uma maxila “pouco desenvolvida”, quando a parte superior ou maxilar fica atrás dando um aspecto de rosto “afundado”. Ambos causam deformidades dento faciais. Entretanto, cada um tem suas peculiaridades.

Nossos dados corroboram Arun et al. (2016), que sugerem que o polimorfismo (rs3825393) do gene *MYO1H* está associado a um risco aumentado de retrognatismo mandibular. Os autores referem ainda, que o tamanho da amostra foi relativamente pequeno resultando em poder estatístico modesto, mas demonstram o papel do gene *MYO1H* em causar retrognatismo mandibular.

Carvalho et al. (2020), observaram que estudos sobre aleitamento materno e hábitos bucais deletérios são controversos, entretanto diversas pesquisas mostram uma associação inversa entre o tempo de aleitamento materno e os hábitos deletérios, sugerindo assim que o método alimentar em bebês pode influenciar no crescimento e desenvolvimento do sistema estomatognático. Desta forma, entendeu-se que como o gene da *MYO5B* age na atividade muscular juntamente com a actina, a utilização prolongada da alimentação por mamadeira na alimentação das crianças afeta a atividade muscular do sistema estomatognático, já que a criança não precisa protruir a mandíbula para fazer a sucção do alimento não exercendo um estímulo e esforço muscular adequado. Como há uma deficiência neste estímulo, os músculos e conseqüentemente as estruturas ósseas poderão não ter um desenvolvimento adequado das estruturas ósseas e/ou musculares naquele indivíduo. Na Tabela 10, nossos resultados corroboram com a literatura e sugerem que indivíduos que utilizaram mamadeira por tempo prolongado, apresentaram um aumento de 2,1 vezes para um marcador biológico do tipo deleção do gene *MYO5B* ($p=0,026$ e OR=2,1).

Moreno et al. (2021), realizaram uma pesquisa com objetivo analisar a literatura atual sobre a relação do estrogênio com a disfunção da articulação temporomandibular (DTM) e seu

prejúncio, observando as variáveis hormonais com a presença de dor em pacientes com DTM, principalmente mulheres. Ainda segundo os autores, o estrogênio tem influência na modulação da dor, impactando nas atividades de remodelação da matriz extracelular, podendo causar alterações articulares degenerativas, acometendo ossos, cartilagens articulares e desenvolvendo uma resposta inflamatória que resulta em ruptura interna da ATM. Concluíram que quanto à etiologia, 90% dos autores concordam com a influência do estrogênio na DTM. Todos os autores focam no mesmo ponto sobre a necessidade de mais estudos para comprovar tal relação.

Para Hasson et al. (1996), as miosinas, incluindo a miosina não convencional *MYO5B*, agem como motores moleculares que se movem ao longo dos filamentos de actina. As contrações musculares, só se fazem possíveis graças à capacidade de encurtamento das miofibrilas, que são filamentos citoplasmáticos das células musculares. Tais miofibrilas são constituídas por diversos tipos de proteínas, sendo a actina e a miosina as mais abundantes. Nossos resultados, ainda mencionando o alelo (*del*) presente no gene *MYO5B*, demonstram que a presença do alelo de deleção, é fator de risco para o sexo feminino ($p=0,016$; $OR=2,58$) (Tabela 13). Segundo Magalhães et al. (2002), estes filamentos de actina e miosina, apresentam uma alta afinidade eletrônica, estabelecendo ligações estáveis, o que recebe o nome de ponte cruzada. Ambos os filamentos se organizam de tal forma que os filamentos delgados (finos) podem se deslizar sobre os filamentos mais grossos, encurtando as miofibrilas, o que leva à contração das células musculares. Todo esse processo ocorre em presença de ATP, que tem sua hidrólise catalisada pela miosina, liberando a energia necessária ao trabalho muscular, que acaba por estimular o crescimento dos ossos, portanto, imprescindíveis na formação do citoesqueleto, ou seja, conferem forma a todas as células do organismo.

De acordo com Köhler (2000), o ato da amamentação natural leva o bebê a executar de 2.000 a 3.500 movimentos de ordenha mandibular, enquanto na alimentação artificial os movimentos de sucção são apenas de 1.500 a 2.000. Portanto, no aleitamento materno, o bebê amplia a estimulação do sistema motor-oral sensorial, pois a força muscular necessária para o fluxo de leite durante o processo de ordenha é maior em relação ao aleitamento por mamadeira. No estudo de Miotto et al. (2016) foi avaliada a prevalência de mordida aberta anterior e relação com hábitos bucais deletérios como o uso de mamadeira em 150 crianças com idade entre 3 e 5 anos. A prevalência de mordida aberta anterior foi de 16% e dentro dessa amostra houve uma relação estatisticamente significativa com crianças que utilizavam mamadeiras. Soares-Maffei et al. (2016) avaliaram hábitos bucais deletérios em 101 crianças de 2 a 11 anos, onde todas as crianças utilizaram mamadeira em algum período da vida, sendo que 33% das crianças foram desmamadas antes dos seis (6) meses e utilizaram mamadeira, e 64% apresentaram maloclusão. Quando a alimentação da criança é por mamadeiras, o fluxo de leite é bem maior que a amamentação natural, sendo assim, a criança se satisfaz nutricionalmente em menor tempo e com menor esforço. Quando a êxtase emocional em relação ao impulso da sucção não é atingido e a criança procura substitutos, como: o dedo, a chupeta e objetos para satisfazer-se (Sousa et al., 2004). Modificações no posicionamento dos dentes, anomalias do crescimento dos ossos da maxila e mandíbula (mordida aberta, mordida cruzada, inclinação e giroversão de dentes, diastemas, alterações na fonação, na deglutição e na respiração) podem ocorrer pelo uso prolongado da mamadeira, causar malefícios e intervir no desenvolvimento adequado da criança. Quanto mais cedo a remoção da chupeta e da mamadeira ocorrerem, maiores as chances dessas alterações regredirem naturalmente.

Para Da Rocha et al. (2020), o hábito de sucção provoca inúmeros danos a oclusão, especialmente se excedido após quatro anos. A mordida aberta anterior, mordida cruzada anterior e posterior, protrusão da maxila e relação de molar em classe II de Angle são as mais relevantes maloclusões descritas.

Lima et al. (2021), relatam que algumas alterações no sistema estomatognático devem ser avaliadas a Tríade de Graber (frequência, duração e intensidade) e a predisposição genética do paciente, para definir o fator etiológico da alteração.

Quando os hábitos ocorrem durante o período do crescimento facial podem gerar uma força excessiva na musculatura, ossos e dentes (Gisfrede et al., 2016). Havendo a persistência dos mesmos, tais hábitos podem trazer alterações no sistema mastigatório, na posição dos maxilares, língua, lábios e palato, além de modificar a posição dentária (Silva, 2006; RezendeAlves et al., 2009).

Para Rezende-Alves et al., em 2009, os hábitos bucais deletérios podem desencadear uma contração muscular do tipo isométrica, inibindo o fluxo sanguíneo normal para os tecidos musculares, ocorrendo o aumento de dióxido de carbono e resíduos metabólicos nos tecidos musculares, associando-se a fadiga, espasmos e dores. Portanto, uma vez que os hábitos ocorram no período de crescimento facial podem gerar uma força muscular anormal e constante, promovendo um risco potencial de alterações significativas das estruturas do sistema mastigatório (Rezende-Alves et al., 2009). Essas forças quando exercidas pressionam o tecido ósseo que, mesmo sendo considerado o segundo tecido mais resistente do corpo humano mostra-se um tecido plástico, moldando-se de acordo com a pressão exercida sobre ele (Nakao et al., 2016).

Alterações orais causadas pelo hábito de sucção digital e de chupetas podem interferir no tipo de crescimento e desenvolvimento dos ossos da face, na função e equilíbrio das estruturas do sistema estomatognático, causando danos na morfologia do palato duro (Muzulan et al., 2011). As alterações mais comuns desses hábitos são, mordida aberta anterior, inclinação vestibular dos incisivos superiores e diastemas, retro inclinação dos incisivos inferiores, hipotonicidade do lábio superior, mordida cruzada posterior, sobre mordida, diminuição do tamanho da arcada devido à alta atividade muscular, interposição lingual, alteração na deglutição, e alteração na fala (Matos et al., 2017). Essas alterações ocorrem devido ao equilíbrio muscular que é perdido entre o lábio, bochecha e pela pressão exercida sobre os dentes (Matos et al., 2017; Silva, 2006).

Para Martins AB et al. (2007), o dismorfismo craniofacial, como na retrognatia ou micrognatia, está associado ao posicionamento posterior da língua, e pode resultar em estreitamento da luz das vias aéreas superiores.

Em alguns estudos encontramos resultados ambíguos em relação ao gênero e a persistência prolongada de hábitos deletérios como uso prolongado da chupeta ou do dedo, que normalmente resultam na instalação de algum tipo de maloclusão. Para Boeck et al. (2013) não houve diferença estatisticamente significante entre os gêneros e as faixas etárias no que se refere à maloclusão e ao tipo de hábito. Para Pizzol et al. (2012), os hábitos foram mais prevalentes no gênero feminino (55%). Para Lima et al. (2010), concluíram que embora observado um percentual maior de meninas com mordida aberta anterior (57,6%), resultante de hábitos deletérios prolongados, não se pode dizer, estatisticamente, que exista diferença para o percentual de meninos (42,4%). Segundo os autores, este resultado já era esperado em conformidade com outros estudos revisados: alguns com prevalência maior de má oclusão no gênero feminino (Forte et al., 2001; Sousa et al., 2007; Ignacchiti et al., 2003), e outros com

prevalência maior no gênero masculino (Santana et al., 2001). E que também não demonstraram diferenças significativas na frequência dos problemas oclusais entre os gêneros masculino e feminino. Nossos dados corroboram com os achados de Santana et al. (2001), quando relata um aumento significativo de maloclusão no gênero masculino.

Segundo Caldas 2009, indivíduos geralmente aos 18 anos já alcançaram a maturidade esquelética e finalizaram o fechamento da cartilagem do osso, enquanto os ossos do crânio e face ocorrerem aos 21 anos, quando as cartilagens dos ossos longos fecham seu ciclo de crescimento. Porém, há variações em função, principalmente, do começo precoce ou tardio da puberdade. Portanto, quanto mais jovem for o indivíduo, maior a probabilidade de crescimento mandibular por ação de fatores poligênicos (como os genes) e ambientais que agem durante a fase de crescimento ósseo.

Nossos achados corroboram os da literatura, onde em nosso estudo, a idade apresentou-se como fator de risco em relação ao prognatismo e ao prognatismo familiar. Indivíduos entre 18-29 anos ($p=0,015$, $OR=4,6$) e indivíduos entre 30-49 anos ($p=0,034$, $OR=3,5$) apresentaram, respectivamente, 4,6 e 3,5 vezes maior a probabilidade de serem prognatas ou ter algum familiar com prognatismo. Em relação ao uso prolongado da mamadeira, a faixa etária compreendida entre 18 e 29 anos, aparece como fator de proteção (tabela 8).

Odontólogos especializados em ortodontia, ortopedia funcional dos maxilares e cirurgias buco maxilo faciais utilizam a idade óssea para estimar o tempo e o quanto os ossos da face já cresceram, para o planejamento dos aparelhos ortodônticos ou cirurgia corretiva dos ossos da face (cirurgia ortognática) (Caldas, 2009). Na faixa etária investigada neste estudo, os participantes estão acima de 18 anos, portanto, já estão na fase final de crescimento entrando na fase de estabilidade.

Em relação a faixa etária compreendida entre 18 e 29 anos, ela aparece como fator de proteção ($p=0,032$; $OR=0,15$) (Tabela10). Neste período, os indivíduos estão na fase final de crescimento. O desenvolvimento e crescimento esquelético, depende de um conjunto de fatores ambientais e biológicos dentre os quais citamos a genética, sono, dieta, gênero e fase de vida, entre outras características. Portanto, a avaliação do tempo de crescimento é feita pelo exame de idade óssea realizando uma radiografia de mãos e de punhos, onde observa-se a presença ou não de cartilagem entre os ossos (Damian et al., 2006). Conforme esse crescimento vai ocorrendo, essa cartilagem vai se calcificando devido ao estímulo hormonal, determinando o seu fim. Durante esta fase, além da idade, vários fatores contribuem para que o indivíduo atinja todo seu potencial, mas a genética é o fator preponderante.

Em relação a estatura por exemplo, em cerca de 80% dos indivíduos, essa característica é determinada por fatores biológicos presentes nos pais (Machado, 2016). Atualmente, foram identificados cerca de 423 genes que interferem de alguma forma no crescimento, interagindo entre si, cada um, contribuindo com uma parcela maior ou menor dentro do organismo. Alguns se relacionam com a produção e ação de hormônios; outros, com o funcionamento celular e existe ainda, uma grande parcela desses genes, que estão ligados à saúde e com o desenvolvimento da cartilagem de crescimento. Algumas variantes raras de alguns poucos genes, as chamadas mutações alteram a função biológica e levam à quadros graves de baixa estatura, muitas vezes associados a deformidades ósseas ou de outros sistemas. Outras variantes não alteram tanto a função desses genes, mas se herdados em conjunto podem acarretar problemas de desenvolvimento e crescimento ósseo. Portanto, saber a idade óssea de uma criança ou adolescente é importante para o diagnóstico e acompanhamento dos distúrbios de crescimento (Machado, 2016).

O padrão esquelético determina a relação da Maxila com a base do crânio, em relação da mandíbula com a base do crânio, em relação entre maxila e mandíbula, altura facial anteroinferior, ângulo do plano mandibular e ângulo do eixo facial. Medidas importantes para detectar se o desenvolvimento dentário do indivíduo está evoluindo de forma adequada (Vilella, 1998).

Indivíduos braquifaciais possuem a face curta e alargada com arcos dentários arredondados, e se classificam em braquifaciais leve e braquifaciais grave. Dísparas regiões geográficas e as transformações raciais são complacentes na deliberação dos padrões faciais e distinguem que indivíduos da América do sul com proximidade ao Oceano Pacífico tende a ser braquicefálicos (Golalipour et al., 2003).

Estudos demonstram que indivíduos braquifaciais têm maior possibilidade de sobre mordida e bruxismo (Berwig et al., 2012; Bianchini et al., 2001; Busanello-Stella et al., 2014).

No estudo de Teixeira et al. (2021), pacientes com apinhamento anteroinferior em Goiânia, divididos em padrão mesofacial e braquifacial apresentaram 66,7% de mesofacial e 33,3% de braquifacial. Em relação ao posicionamento dentário a maioria dos pacientes apresentavam apinhamento moderado (52,4%), seguido por apinhamento mínimo (28,6%). Concluindo que o padrão mesofacial e braquifacial, que afeta um número maior de indivíduos, estão associados ao desalinhamento dentário das arcadas, corroborando com nossos achados.

O apinhamento dentário ocorre quando há falta de espaço para a acomodação de todos os dentes presentes na arcada dentária resultando em prejuízos funcionais e estéticos. O padrão de crescimento craniofacial é determinado geneticamente, e o tipo facial do indivíduo que irá

determinar o tipo de mal posicionamento dentário que o indivíduo poderá ou não apresentar e não o contrário.

Observa-se na Tabela 11, um “*p*” significativo em indivíduos com apinhamento dentário que apresentaram padrão braquifacial ($p= 0,003$; OR=1,12) onde o risco de apinhamento é de 1,1 vez maior em relação aos padrões mesofacial e dólicofacial. Em nossa amostra o padrão braquifacial foi o de maior prevalência (57%) seguido dos padrões mesofacial (31%) e dólicofacial de (12%).

Em nosso estudo a ausência de prognatas na família foi um fator de proteção, esses dados corroboram com os estudos de alguns autores. Por exemplo, Normando et al. (2011) que analisaram a influência da dieta e da hereditariedade nas características dento-faciais avaliadas em duas populações indígenas amazônicas divididas por um processo de fissão linear. Os indígenas que constituem a aldeia Arara-Iriri são descendentes de um único casal expulso da aldeia Arara-Laranjal (Ribeiro-dos-Santos et al., 2001). O crescimento da aldeia Iriri ocorreu pelo acasalamento de parentes próximos, ratificado por um alto coeficiente de consanguinidade ($F=0,25$, $p<0,001$), que resultaram em diferenças marcantes nas características dento faciais, tanto no formato do crânio quanto na prevalência das má oclusões. Esses resultados minimizam a influência do desgaste dentário, uma evidência direta de como um indivíduo se alimentou no passado, no desenvolvimento dento facial e enfatizam o predomínio da hereditariedade, através da endogamia, na etiologia da variação anormal da oclusão dentária e da morfologia da face (Normando et al., 2011).

Segundo Lemos et al. (2015), a ausência do prognatismo mandibular aparece como fator de risco para os sintomas da DTM. Relataram que a gravidade da má oclusão não influenciou no surgimento de DTM e concluíram também que a má oclusão de classe II, trespasse vertical acentuado e dentes girados foram estatisticamente correlacionados à necessidade de tratamento e aos sinais clínicos de DTM.

Rocco et al. (2004) avaliaram que em relação a DTM, a observação cuidadosa dos parâmetros de oclusão funcional e da morfologia craniofacial são parâmetros úteis no plano de tratamento e prognóstico da DTM. Na avaliação dos autores, em relação a presença da DTM e de acordo com a metodologia adotada, os dados obtidos, com resultado estatisticamente significativo ($p=0,001$) para os casos de classe II (55,37%), quando comparados com os de classe I (28,48%) e classe III (16,48%). Estes dados também corroboram os da nossa pesquisa, onde a probabilidade da ausência do prognatismo mandibular é 2,6 vezes maior em indivíduos que apresentam DTM.

A ausência de sintomas relacionados a disfunção temporomandibular (DTM) aparece como fator de risco em relação a presença de prognatismo/prognatismo familiar (Tabela 8); em relação ao sexo masculino e feminino, como fator de proteção (Tabela 12 e 15). Ao analisar a presença de sintomas (Tabela 15), o não retrognata aparece como fator de risco quando relacionados a disfunção temporomandibular (DTM).

Portinho et al. (2012), apresentam dados que acabam corroborando nossos achados pois afirmam que os sintomas relacionados a disfunção, são mais comuns em pessoas com retrognatismo, pelo acúmulo de tecidos moles. Em nosso estudo, os indivíduos que não apresentam sintomas de DTM ($p= 0,023$, $OR=2,8$) apresentam maior probabilidade de proeminência dos dentes (2,8 vezes maior), relacionadas ao prognatismo mandibular. Portinho et al. (2012), refere em seus resultados que a má oclusão está associada com a DTM, tanto para dor como para limitação funcional, e que pacientes com Angle II apresentam esta associação com maior frequência. Os pacientes com “*overbite*” (sobre mordida) tiveram mais associação com a disfunção do que pacientes com “*overjet*” (sobressalência).

Segundo Ferreira et al. (2016), as mulheres são mais susceptíveis às desordens temporomandibulares (DTM), porém são raros estudos brasileiros que fizeram comparações entre gêneros.

E Tosato et al. (2006), constataram a diferença na prevalência de sintomas de disfunção entre os grupos avaliados, porém não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois gêneros avaliados, em ambos os grupos ($p>0,05$), no entanto, houve diferença na prevalência dos sintomas entre o grupo I e o II, referente à prevalência de dor na musculatura mastigatória, cefaleia e bruxismo ($p<0,05$); sugerindo que a presença dos sintomas de DTM tornam-se mais frequentes com a idade.

7. CONCLUSÃO

Para o Odontólogo que atua diariamente em sua clínica, a identificação e o conhecimento da influência de determinados genes sobre esses fenótipos, aumentaria nossa

compreensão da regulação molecular do crescimento facial do puerpério até o início da fase adulta compreendido entre 18 e 21 anos, que pode resultar em uma determinada maloclusão. Essas informações, seriam de grande importância e poderiam resultar em práticas clínicas melhorando a eficácia dos tratamentos.

Nossos objetivos foram alcançados quando demonstramos a importância da associação genética na odontologia, na prevenção direcionada aos genes responsáveis pelo desenvolvimento de discrepâncias faciais que possam ocorrer durante a fase de crescimento craniofacial, resultando em diagnósticos precoces e início de procedimentos de atenção e intervenção na tentativa de minimizar fenótipos mais graves que possam acometer os indivíduos. Da mesma forma, determinar a presença de maloclusão esquelética de acordo com os valores ANB° em classes, o tipo facial de acordo com os valores do NBa-PtGn°, os fatores de risco em marcadores genéticos e a relação deles com o fenótipo ao qual o usuário foi classificado após a análise da documentação pré-ortodôntica e o tipo facial. E a associação dos genes com os fatores ambientais, nos ajudaria, também, a diagnosticar, tratar e possivelmente até prevenir a próxima geração.

Criamos um painel com sete marcadores indel, 05 marcados com o fluoróforo 6-FAM e 02 com o fluoróforo HEX. Seis marcadores escolhidos estão localizados em regiões de éxons (*FGFRL1*; *DUSP16*; *COL18A1*; *COL18AX*; *MYO9B* e *MYO5B*) e um localizado na região de intron (*MYO1H*). Os indivíduos que apresentaram o alelo *ins* da *MYO1H* e o alelo *-del1/del1* da *MYO9B*, apresentaram maior risco de prognatismo ($p=0,044$; OR=1,9) ($p=0,049$; OR=3,2) respectivamente. e *MYO9B* – *del1/del1* ($p=0,049$; OR=3,2) quando associados a ausência de sintomas de disfunção temporomandibular. Em relação ao retrognatismo, a – *del* na *MYO1H* ($p=0,046$; OR=2,4) e *MYO5B* ($p=0,026$; OR=2,1) tiveram um p significativo para risco. apareceram também como fator de risco. O alelo *-del* no *FGFRL1* foi um fator de risco para homens ($p=0,008$; OR=17,37) e mulheres respectivamente ($p=0,010$; OR=20,03). A deleção no *COL18A1* ($p=0,049$; OR=22,63) foi um fator de risco para os homens enquanto a deleção no *MYO5B* ($p=0,016$; OR=2,58) e uso de chupeta/dedo ($p=0,002$; OR=5,50) foram fatores de risco para as mulheres. A deleção no *DUSP16* – *del* ($p=0,042$; OR=3,109), o padrão facial braquifacial ($p=0,033$; OR=1,100) e o gênero feminino ($p=0,014$; OR=3,152) foram fatores de risco entre 30-49 anos.

Nossos resultados sugerem algumas vias genéticas que desempenham importante papel na variação esquelética anteroposterior e vertical observada em pacientes com maloclusão e no tipo de maloclusão esquelética. Observamos associações que encorajam outros estudos no

sentido de ampliar os conjuntos de dados, em outras populações, com outros perfis genéticos e ambientais, resultando em dados ainda mais influentes para confirmar nossos achados e

possivelmente identificar novas variantes funcionais.

E dentre os genes escolhidos, na nossa amostra, o único que não respondeu as nossas expectativas foi o gene *COL18AX*, os demais podem ser acrescentados a criação de um painel de genes como ferramenta auxiliar aos odontólogos para a obtenção de um diagnóstico genético precoce em famílias detentoras com discrepâncias faciais significativas. Para isto, mais estudos genéticos são necessários para determinar genes específicos que levam a uma variabilidade esquelética particular. E futuramente, esse painel poderá ser expandido para outros marcadores o que promoveria o planejamento e tratamento antecipado no desenvolvimento de discrepâncias orofaciais severas como o retrognatismo ou prognatismo maxilar na população de um modo geral, já que ir ao odontólogo ainda é privilégio para poucos.

8. REFERÊNCIAS

- Abass, SK., Hartsfield, JK. , Al-Qawasmi, RA. et al. **Inheritance of susceptibility to root resorption associated with orthodontic force in mice.** American Journal Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 134 (6) 2008, pp.742-50.
- Adel M, et al. **Contribution of FGFR1 Variants to Craniofacial Variations in East Asians.** PLoS One. 2017 Jan 27;12(1):e0170645. doi: 10.1371/journal.pone.0170645. PMID: 28129408; PMCID: PMC5271310.
- Alves, A.; Costa, M.; Caixeta, D.; Nascimento, F.; Andrade, C.; Dietrich, L. **Maloclusões de Classe I de Angle - Expansores.** Revista de Odontologia Contemporânea, v. 2, n.1, 10 maio 2018.
- Andrade PDS. **Fenótipo Facial- Influência Genética?** Artigo de revisão bibliográfica Médico-Dentário Área científica: Genética Orofacial Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, 2017.
- Araújo, CS de; Lima, R da C; Peres, MA; Barros, AJD et al. **Utilização de serviços odontológicos e fatores associados: um estudo de base populacional no Sul do Brasil.** Cadernos de Saúde Pública, 25(5), 2009. 1063-1072. <https://dx.doi.org/10.1590/S0102311X2009000500013>
- Araújo, EA; Siqueira, VCV; Pimenta, GB; Bicalho, JE; Chitarra, JN. **Limitações no tratamento ortodôntico de pacientes com padrão de crescimento vertical.** J Bras Ortodon Ortop Facial, Curitiba, v.7, n.42, 2002. p.456-464, nov./dez.
- Arun RM, et al. **Role of myosin 1H gene polymorphisms in mandibular retrognathism.** Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2016 May;149(5):699-704. doi: 10.1016/j.ajodo.2015.10.028. PMID: 27131252.
- Bayram S, et al. **Relationship between P561T and C422F polymorphisms in growth hormone receptor gene and mandibular prognathism.** Angle Orthod. 2014 Sep;84(5):8039. doi: 10.2319/091713-680.1. Epub 2014 Mar 21. PMID: 24654940; PMCID: PMC8641272.
- Berwig LC, Silva AMT, Côrrea ECR, Moraes AB, Montenegro MM, Ritzel RA. **Análise quantitativa do palato duro em diferentes tipologias faciais de respiradores nasais e orais.** Rev CEFAC. 2012;14 (4):616-25.
- Bhat M, Enlow DH. **Facial variations related to headform type.** Angle Orthod. 1985;55:269-80.
- Bianchini EMG. **Avaliação fonoaudiológica da motricidade oral - distúrbios miofuncionais orofaciais ou situações adaptativas.** Rev Dental Press OrtodonOrtop Facial. 2001;6(3):73-82.
- Boeck, E. M., Pizzol, K. E. D. C., Barbosa, E. G. P., Pires, N. C. D. A., & Lunardi, N. **Prevalência de má oclusão em crianças de 3 a 6 anos portadoras de hábito de sucção de dedo e/ou chupeta.** Revista de Odontologia da UNESP, 42(2), 2013. 110-116.
- Brodie, A. G. **On the growth of the jaws and the eruption of teeth.** Angle Orthod, Appleton, v.12, 1942. p.109.
- Brugmann SA; Powder KE; Young NM; Goodnough LH; Hahn SM; James AW et al. **Comparative gene expression analysis of avian embryonic facial structures reveals new**

candidates for human craniofacial disorders. Human molecular genetics. 2010. 19(5):92030.

Busanello-Stella AR. **Fadiga Muscular: Análise dos Músculos Orbiculares da Boca e Mastigatórios de Crianças de 6 A 12 anos de idade** [tese]. Santa Maria (RS): Universidade Federal de Santa Maria; 2014.

Caldas, Maria de Paula. «**Análise computadorizada da idade ossea vertebral em radiografias cefalométricas laterais na população brasileira**». 2009. bdt.d.ibict.br. Consultado em 07 de janeiro de 2022.

Carlson, DS. **Biological rationale for early treatment of dentofacial deformities.** American Journal Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 121 (2). 2015. pp. 554-558.

Carvalho FM; et al. **Relação entre amamentação, hábitos bucais deletérios e maloclusões na infância.** Revista Saúde & Ciência online, v.9, n. 3, setembro a dezembro de 2020. p. 105116. Revista Saúde & Ciência Online. ISSN 2317-8469

Carvalho, A. M. **Idade Óssea – Aplicabilidade na Ortodontia.** Dissertação (Especialização). João Pessoa: Associação Brasileira de Odontologia, 20 UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS PROGRAMA DE PÓSGRADUAÇÃO EM BIOLOGIA ANIMAL 01.2 020.

Chen HF, Chuang HC, Tan TH. **Regulation of Dual-Specificity Phosphatase (DUSP) Ubiquitination and Protein Stability.** Int J Mol Sci. 2019 May 30;20(11):2668. doi: 10.3390/ijms20112668. PMID: 31151270; PMCID: PMC6600639.

Cruz, C; Trindade, C; Mattos, MJ; et al. **Genetic polymorphisms underlying the skeletal Class III phenotype.** American Journal Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 2017. 151 (4) pp. 700-707.

Cruz, R M. **Genética do prognatismo mandibular: avaliação de heredogramas, análise complexa de segregação e análise de ligação com loci candidatos em famílias brasileiras averiguadas a partir de probandos afetados.** Tese apresentada ao programa de Pósgraduação em Biologia Animal da Universidade de Brasília, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Biologia Animal. Brasília. 2006.

Cunningham SJ, Hunt NP. Quality of Life and Its Importance in Orthodontics. *Journal of Orthodontics*. 2001;28 (2):152-158. doi:[10.1093/ortho.28.2.152](https://doi.org/10.1093/ortho.28.2.152)

Cunha A, et al. **Genetic variants in ACTN3 and MYO1H are associated with sagittal and vertical craniofacial skeletal patterns.** Arch Oral Biol. 2019 Jan; 97:85-90. doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.09.018. Epub 2018 Sep 30. PMID: 30366217.

Da Rocha, Márcia Daniela Lopes, and Gláucia dos Santos Athayde Gonçalves. **"Hábitos de sucção não nutritiva em odontopediatria."** Cadernos de Odontologia do UNIFESO 1.2. 2020.

Damian, M. F. et al. **Análise da confiabilidade e da correlação de dois índices de estimativa da maturação esquelética: índice carpal e Índice vertebral.** Ver Dent Press Ortodon Ortop Facial, v11, n. 5, Set/Out. 2006.

Djordjevic, J; Zhurov, AI; Richmond, S. **Genetic and Environmental Contributions to Facial Morphological Variation: A 3D Population-Based Twin Study.** 2016. PloS one.11(9): e0162250.

Dudas, M; Sassouni, V. **The hereditary components of mandibular growth, a longitudinal twin study.** The Angle Orthodontist, 43 (3). 1973. pp. 314-22.

- Enoki C, Telles CS, Matsumoto MAN. **Dental skeletal dimensions in growing individuals with variations in the lower facial height.** *Braz Dent J.* 2004; 15:68-74.
- Fernandes, BV; Peters, CI; Coelho, U; Fernandes, TL; Klüppel, LE. **Cirurgia ortognática para o tratamento da oclusão de Classe III: relato de caso clínico.** *Revista Clínica de Ortodontia Dental Press.* abr / mai 2019, vol. 18, Issue 2, p. 80-91. 12p.
- Ferreira, Claudia Lúcia Pimenta, Silva, Marco Antônio Moreira Rodrigues da e Felício, Cláudia Maria de. **Sinais e sintomas de desordem temporomandibular em mulheres e homens.** *CoDAS [online].* 2016, v. 28, n. 01 [Acessado 12 Fevereiro 2022], pp. 17-21.
- Fields HW, Proffit WR, Nixon WL, Phillips C, Stanek E. **Facial pattern differences in long-faced children and adults.** *Am J Orthod.* 1984; 85(3):217- 23.
- Fonseca, CSBM; March, MFP; Costa, LT; Sant'Anna, CC. **Alta frequência dos fatores de risco à oclusão dentária entre escolares no município de Petrópolis: um estudo transversal.** *ABCS Health Sci.* 2018; 44(1):28-33. DOI: <https://dx.doi.org/10.7322/abcshs.v44i1.1086>.
- Fonseca, EFRP da. **Assimetria Mandibular: Diagnóstico Precoce em Ortodontia.** Universidade Fernando Pessoa Faculdade de Ciências da Saúde Porto, 2015.
- Fontoura, CSG; Miller, SF; Wehby, GL; et al. **Candidate Gene Analyses of Skeletal Variation in Malocclusion.** *Journal of Dental Research,* 94 (7), 2015. pp. 913-920.
- Forte FDS, Bosco VL. **Prevalência de mordida aberta anterior e sua relação com hábitos de sucção não nutritiva.** *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr.* 2001;1(1):3-8.
- Frazier-Bowers, S; Rincon-Rodriguez, R; Zhou, J; Alexander, K; Lange, E. **Evidence of linkage in a Hispanic cohort with a Class III dentofacial phenotype.** *Journal of dental research,* 88(1), 2009. 56–60. doi:10.1177/0022034508327817.
- Garbin, AJÍ et al. **Prevalência de oclusopatias e comparação entre a Classificação de Angle e o Índice de Estética Dentária em escolares do interior do estado de São Paulo - Brasil.** *Dental Press J. Orthod.,* Maringá, v. 15, n. 4, 2010. p. 94-102
- Gisfrede TF, Kimura JS, Reyes A, Bassi J, Drugowick R, Matos R et al. **Hábitos bucais deletérios e suas consequências em odontopediatria.** *Rev bras odontol. [periódico da internet].* 2016 [acesso em 12 de set 2019];73(2):144-9.
- Golalipour MJ, Haidari K, Jahanshahli M, Frahani, MR. **The shapes of head and face in normal male newborns in South- east of Caspian Sea(Iran- Gorgan).** *J Anat Soc.* 2003; 52(28):31-43.
- Hartsfield, JK. **Genetics and orthodontics, current principles and techniques.** *American Journal Orthodontics and Dentofacial Orthopedics,* 122 (4) 2008. pp. 101-115.
- Hasson T, Skowron JF, Gilbert DJ, Avraham KB, Perry WL, Bement WM, Anderson BL, Sherr EH, Chen ZY, Greene LA, Ward DC, Corey DP, Mooseker MS, Copeland NG, Jenkins NA. **Mapping of unconventional myosins in mouse and human.** *Genomics.* 1996 Sep 15; 36 (3):431-9. doi: 10.1006/geno.1996.0488. PMID: 8884266.
- He, S; Hartsfield, JK Jr; Guo, Y. et al. **Association between CYP19A1 genotype and pubertal sagittal jaw growth.** *American Journal Orthodontics and Dentofacial Orthopedics,* 142 (5). 2012. pp. 662-670.

- Her Herken, H; Erdal, E; Mutlu, N. et al. **Possible association of temporomandibular joint pain and dysfunction with a polymorphism in the serotonin transporter gene.** American Journal Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 120 (3). 2001. pp. 308-313.
- Hoberg, M., Schmidt, E.L., Tuerk, M. et al. **Induction of endostatin expression in meniscal fibrochondrocytes by co-culture with endothelial cells.** Arch Orthop Trauma Surg 129, 1137–1143. 2009. <https://doi.org/10.1007/s00402-008-0766-8>.
- IBGE,1988. **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD 98).** Rio de Janeiro: Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 1998.
- Ignacchiti PR, et al. **Hábito de sucção de chupeta e mordida aberta anterior na criança com dentição decídua.** Rev CEFAC. 2003; 5(3):241-5.
- Ikuno, K; Kajii, TS; Oka, A et al. **Microsatellite genome-wide association study for mandibular prognathism.** American Journal Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 145 (6). 2014. pp. 757-62
- Iwasaki, Laura R. et al. **Human tooth movement in response to continuous stress of low magnitude.** American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, v. 117, n. 2, 2006. p. 175-183.
- Jefferson Y. **Facial beauty – establishing a universal standard.** Int J Orthod. 2004;15(1):922
- Kang, EH; Yamaguchi, T; Tajima, A et al. **Association of the growth hormone receptor gene polymorphisms with mandibular height in a Korean population.** Archives of Oral Biology, 54 (6). 2009. pp. 556-62.
- Kayserili, H; Uz, E; Niessen, C; Vargel, I; Alanay, Y; Tuncbilek, G et al. **ALX4 dysfunction disrupts craniofacial and epidermal development.** Human molecular genetics.18 (22): 4357-66. 2009.
- Knoll, LR. **Influence of breastfeeding on craniofacial growth and development under the concept of neuro occlusion rehabilitation.** Revista OrtodontiaSPO 2015 | V48N2 | Páginas: 137-42.
- Köhler NRW. **Distúrbios miofuncionais: considerações sobre seus fatores etiológicos e conseqüências sobre o processo de crescimento/desenvolvimento da face.** Rev Dent Press Ortodont Ortop Fac. 2000;3(5):66-79.
- Kreia, TB; Bittencourt NAC de; Retamoso LB; Santos-Pinto A dos; Tanaka O. **Type of facial growth trend in orthodontics and dentofacial orthopedics; RGO, Rev. gaúch. odontol.** (Online) vol.59 supl.1 Porto Alegre Jan/Jan, 2011.
- Laakso, J. M. et al. **Myosin I can act as a molecular force sensor.** Science, v. 321, n. 5885, p. 133-6, Jul 4 2008.
- Lages, EM; Drummond, AF; Pretti, H et al. **Association of functional gene polymorphism IL-1beta in patients with external apical root resorption.** American Journal Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 136 (4). 2009. pp. 542-556.
- Lattanzi W, Barba M, Di Pietro L, Boyadjiev SA. **Genetic advances in craniosynostosis.** Am J Med Genet A. 2017;173(5):1406-1429. doi:10.1002/ajmg.a.38159
- Lee BS. **Myosins in Osteoclast Formation and Function.** Biomolecules. 2018 Nov 22;8(4):157. doi: 10.3390/biom8040157. PMID: 30467281; PMCID: PMC6317158.

- Lee, K.; Seo, I.; Choi, M.H.; Jeong, D. **Roles of Mitogen-Activated Protein Kinases in Osteoclast Biology.** *Int. J. Mol. Sci.* 2018, *19*, 3004.
- Leite, JMV. **Ortodontia Baseada no Genoma – Prognatismo Mandibular.** Mestrado Integrado em Medicina Dentária. Universidade Fernando Pessoa. Faculdade de Ciências da Saúde. Porto. 2017. <http://hdl.handle.net/10284/6132>.
- Lemos, George Azevedo et al. **Correlação entre sinais e sintomas da Disfunção Temporomandibular (DTM) e severidade da má oclusão.** *Revista de Odontologia da UNESP* [online]. 2015, v. 44, n. 3 [Acessado 12 Fevereiro 2022].
- Li, Q; Li, X; Zhang, F; Chen, F. **The identification of a novel locus for mandibular prognathism in the Han Chinese population.** *J Dent Res.* 2021. 90(1):53–57.
- Li, Q; Zhang, F; Li, X; Chen, F. **Genome scan for locus involved in mandibular prognathism in pedigrees from China.** *PloS One.* 5(9): e12678. 2010.
- Li, Q; Zhang, M; Li, X et al. **Scan of the locus genome involved in mandibular prognathism in pedigrees of China.** *PLoS One* 2012; 5: doi: 10.1371 / journal. phone.
- Lima, Ariany Gonçalves, et al. **"Hábitos bucais deletérios e suas repercussões em odontopediatria: revisão de literatura."** *Revista de Odontologia Contemporânea* 5.1. 2021. 39-49.
- Lima, G. N., Cordeiro, C. D. M., Justo, J. D. S., & Rodrigues, L. C. B. **Mordida aberta anterior e hábitos orais em crianças.** *Revista da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia,* *15*(3), 2010. 369-375.
- Liu, F; van der Lijn, F; Schurmann, C; Zhu, G; Chakravarty, MM; Hysi, PG et al. **A genomewide association study identifies five loci influencing facial morphology in Europeans.** *PLoS genetics.* 2012; 8(9): e1002932.
- Low, E; Zoellner, H; Kharbanda, OP. et al. **Expression of mRNA for osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor kappa beta ligand (RANKL) during root resorption induced by the application of heavy orthodontic forces on rat molars.** *American Journal Orthodontics and Dentofacial Orthopedics,* 128 (5). 2005. pp. 497-503.
- Machado R, **Crescimento.** Departamento Científico de Endocrinologia. Sociedade Brasileira de Pediatria. Filiada à AMB. Associação Médica Brasileira. Atualizado em: 20/10/2016
- Mack MR. **Perspective of facial esthetics in dental treatment planning.** *J Prosthet Dent.* 1996;75: 169-76.
- Magalhães, F.; Costa, I.; Faria, L. L. **Filamentos de Actina, Miosina e filamentos intermediários.** *Revista de Biologia e Ciências da Terra.* Volume 2 - Número 2 - 2º Semestre 2002. ISSN 1519-5228.
- Martins AB, Tufik S, Togeiro SMGPT. **Síndrome da apnéia-hipopnéia obstrutiva do sono. Fisiopatologia* Physiopathology of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome.** *J Bras Pneumol.* 2007;33(1):93-100.
- Martins, DC; Janson, G; Toruno, JLA. **Avaliação das disfunções temporomandibulares no exame ortodôntico inicial.** *Rev Dent Press Ortodon Ortopedia Facial,* Maringá, v.5, n.1, p.12-16, jan/fev. 2000.
- Masoud, MI; Masoud, I; Kent RL Jr et al. **Relationship between blood-spot insulinlike growth factor 1 levels and hand-wrist assessment of skeletal maturity.** *American Journal Orthodontics and Dentofacial Orthopedics,* 136 (1). 2009. pp. 59-64.

- Matos GC, Santos JC, Guedes-Granzotti RBG, Silva K, Baldrighi SEZM, Cesar CPHAR. **A prevalência de hábitos orais em pré-escolares.** *Disturb Comun.* [periódico da internet]. 2017 [acesso em 06 de set 2019];29(1):68-76.
- Miachon, MD; Leme, PLS; TCBC-SP. **Surgical Treatment of Cleft Lip.** *Rev. Col. Bras. Cir.* 2014; 41(3): 208-215
- Miller SA, et al. **A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells.** *Nucleic Acids Res.* 1988 Feb 11;16(3):1215. doi: 10.1093/nar/16.3.1215. PMID: 3344216; PMCID: PMC334765.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. SB Brasil 2010: **Pesquisa Nacional de Saúde Bucal: resultados principais / Ministério da Saúde.** (2012). Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde. 116 p. : il. (http://bvcms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/condicoes_saude_bucal.pdf)
- Miotto MHMB, Rossi FJ, Barcellos LA, Campos DMKS. **Prevalência da mordida aberta anterior em crianças de 3 a 5 anos.** *Arq Odontol.* 2016; 52(2): 111-6.
- Monini, AC; Gandini Júnior, LG; Maia, LGM; Santos-Pinto, A. **Transverse maxillary and mandibular growth during and after Bionator therapy: Study with metallic implants.** *Dental Press J Orthod.* May-June; 2013. 18(3):72-9.
- Moreno Uribe, LM; Miller, SF. **Genetics of the dentofacial variation in human malocclusion.** *Orthodontics & craniofacial research.* 2015;18 Suppl 1:91-9.
- Moreno, A. G. U. T.; Bezerra, A. G. V.; Alves-Silva, E. G.; Melo, E. L. de.; Gerbi, M. E. M. de M.; Bispo, M. E. A. .; SÁ, R. A. G. de .; Menezes, M. R. A. de . **Influence of estrogen on pain modulation in temporomandibular disorder and its prevalence in females: an integrative review.** *Research, Society and Development, [S. l.], v. 10, n. 2, p. e38510212453, 2021.*
- Muzulan CF, Gonçalves MIR. **O lúdico na remoção de hábitos de sucção de dedo e chupeta.** *J Soc Bras Fonoaudiol.* [periódico da internet]. 2011 [acesso em 19 de fev 2020];23(1):66-70. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jsbf/v23n1/v23n1a14.pdf>.
- Nakao TH, Bertoz FA, Oliveira DTN, Bertoz APM, Bigliuzzi. **Hábitos bucais como fatores de risco para a mordida aberta anterior: uma revisão de literatura.** *Rev Odontol Araçatuba.* [periódico da internet].2016.
- Nascimento, S do; Frazão, P; Bousquat, A; Antunes, JLF. **Condições dentárias entre adultos brasileiros de 1986 a 2010.** *Rev Saúde Pública* 2013;47(Supl 3):69-77. DOI:10.1590/S0034-8910.2013047004288
- Naveda-Araque, RA; Aliaga-Del Castillo, A; Alves, ACM et al. **Tratamento da má-oclusão de classe II divisão 1 com aparelho de protração mandibular associado ao aparelho ortodôntico.** 2017. *Journal of Applied Oral Science* [S.l: s.n.].
- Neto, JOAPeC; Mattos, AM; Fernandes, ÁFC; Quintão, CA. **Crescimento e desenvolvimento da maxila.** *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto.* 2003. 2(1):25-29.
- Nguyen HTT, Ono M, Hara ES, Komori T, Edamatsu M, Yonezawa T, Kimura-Ono A, Maekawa K, Kuboki T, Oohashi T. **Type XVIII Collagen Modulates Keratohyalin Granule Formation and Keratinization in Oral Mucosa.** *Int J Mol Sci.* 2019 Sep 24;20(19):4739. doi: 10.3390/ijms20194739. PMID: 31554264; PMCID: PMC6801805.

Nikopensius, T; Saag, M; Jagomagi, T; Annilo, T; Kals, M; Kivistik, PA; Milani, L; Metspalu A. **A missense mutation in DUSP6 is associated with class III malocclusion.** J Dent Res. 2013. 92(10):893–898.

Nobuyasu, Masato et al. **Padrões cefalométricos de Ricketts aplicados a indivíduos brasileiros com oclusão excelente.** Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial [online]. 2007, v. 12, n. 1 [Acessado 13 Janeiro 2023], pp. 125-156. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1415-54192007000100017>>. Epub 13 Mar 2007. ISSN 1980-5500. <https://doi.org/10.1590/S1415-54192007000100017>.

Nogueira JS. **Má oclusão: causas e consequências uma abordagem comparativa** Piracicaba, SP: [s.n.], 2014.

Normando D, Faber J, Guerreiro JF, Abdo Quintão CC. **Dental Occlusion in a Split Amazon Indigenous Population: Genetics Prevails over Environment.** 2011. PLoS ONE 6(12): e28387. doi:10.1371/journal.pone.0028387.

O'Brien, C; Benson, PE; Marshman, Z. **Evaluation of a quality of life measure for children with malocclusion.** J Orthod. 2007 Sep; 34 (3):185–93. 12.

Odrionitz, F.; Kollmar, M. **Drawing the tree of eukaryotic life based on the analysis of 2269 manually annotated myosins from 328 species.** *Genome Biol.* 2007, 8, R.

Oliveira, APB de. **Tratamento da mordida aberta anterior na fase de dentadura mista.** 2015. TCC, Curso de Odontologia da Universidade Estadual de Londrina.

Ono Evelise, Walter-Porto, Carolina de Oliveira Tocalino Medici-Filho, Edmundo Moraes, Luiz Cesar de Moraes, Mari Eli Leonelli de Castilho, Julio Cezar de MeloPallares, LF; Carbonetto, P; Gopalakrishnan, S; Parker, CC; Ackert-Bicknell, CL. **Análise da proporção áurea em indivíduos dolico, braqui e mesofaciais, por meio de radiografias cefalométricas laterais.** Revista Odonto Ciência – Fac. Odonto/PUCRS, v. 22, n. 56, abr./jun.2007.

Pallares, L. F. et al. **Mapping of Craniofacial Traits in Outbred Mice Identifies Major Developmental Genes Involved in Shape Determination.** Published: November 2, 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005607>

Patel, Z; Ifzah, J; Habibullah, S. **Genetics in Orthodontics – A Review.** European Journal of Pharmaceutical and Medical Research, 3 (7). 2016. pp. 539-545.

Peres, KG; Traebert, ESA; Marcenes, W. **Diferenças entre autopercepção e critérios normativos na identificação das oclusopatias.** Rev Saúde Pública 2002; 36:230-6.

Pinto, E de M; Gondim, PP da C; Lima, NS de. **Análise crítica dos diversos métodos de avaliação e registro das más oclusões.** Rev. Dent. Press Ortodon. Ortop. Facial, Maringá, v. 13, n. 1, p. 82-91, Feb. 2008.

Pizzol, K. E. D. C., Montanha, S. D. S., Fazan, E. T., Boeck, E. M., & Rastelli, A. N. D. S. **Prevalência dos hábitos de sucção não nutritiva e sua relação com a idade, gênero e tipo de aleitamento em pré-escolares da cidade de Araraquara.** *Revista CEFAC*, 14, 2012. 506-515.

Polder, B. J., Van't Hof, M. A., Van der Linden, F. P. G. M., & Kuijpers-Jagtman, A. M. A **meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth.** Community Dentistry and Oral Epidemiology, 32(3), 2014. 217– 226. <https://doi.org/10.1111/j.16000528.2004.00158.x>. Portinho, C. P. et al **“Profile Of**

Patients With Temporomandibular Dysfunction". Arquivos Catarinenses de Medicina - Volume 41 - Suplemento 01 – 2012.

Pufe T, Petersen WJ, Miosge N, Goldring MB, Mentlein R, Varoga DJ, Tillmann BN. **Endostatin/collagen XVIII--an inhibitor of angiogenesis--is expressed in cartilage and fibrocartilage.** Matrix Biol. 2004 Aug;23(5):267-76. doi: 10.1016/j.matbio.2004.06.003. PMID: 15464359.

Ramalhão, M. **Deslocamento Condilar nos Tipos Faciais Hiperdivergentes.** Porto, Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto. 2009.

Ramirez-Yañez, GO. **Cartilagem condilar da mandíbula: uma revisão.** Ortop Rev Int Ortop Func; 2004. 1(1):85-94.

Rezende-Alves MCR, Soares BMS, Silva JS, Goiato MC, Túrcio KHL, Zuim PRJ et al. **Frequência de hábitos parafuncionais: estudo transversal em acadêmicos de odontologia.** Rev Odontol Aracatuba. [periódico da internet]. 2009 [acesso em 06 de set 2019];30(1):59-62.

Ribeiro-dos-Santos AKC, Guerreiro JF, Santos SEB and Zago MA. **The split of the Arara population: comparison of genetic drift and founder effect.** Hum Hered. 2001. 51:79- 84.

Rieckmann T, Zhuang L, Flück CE, Trueb B. **Characterization of the first FGFRL1 mutacional identified in a craniosynostosis patient.** Biochim Biophys Acta. 2009 Feb;1792(2):112-21. doi: 10.1016/j.bbadis.2008.11.006. Epub 2008 Nov 13. PMID: 19056490.

Rodrigues D de Souza; Silva R; Neto R S de M. **Análise de Ancestralidade Genética em uma Amostra da População Miscigenada do Rio De Janeiro.** In: Anais Da Jornada Giulio Massarani De Iniciação Científica, Tecnológica, Artística E Cultural. Anais...Rio De Janeiro(RJ) UFRJ, 2021. Disponível Em: <<https://www.Even3.Com.Br/Anais/Jgmictac/314847-ANALISE-DE-ANCESTRALIDADE-GENETICA-EM-UMA-AMOSTRA-DA-POPULACAO-MISCIGENADA-DO-RIO-DE-JANEIRO>>. Acesso Em: 02/01/2023 13:43

Rocco, Marco Estêvão Soares; Duarte, Marta Solange Rampani. **Prevalência da má-oclusão de classe II esquelética e aspectos morfológicos craniofaciais no plano sagital em pacientes com disfunções temporomandibulares / Prevalence of skeletal class II malocclusion and sagital craniofacial morphologic aspects of patients with temporomandibular disorders.** JBA, J. Bras. Oclusão ATM Dor Orofac ; 2004. 4(17): 166173, nov.-dez.. illus, tab, CD-ROM.

Ross, J, Fennis, W, de Leeuw, N, et al. **Concurrent manifestation of oligodontia and thrombocytopenia caused by a contiguous gene deletion in 12p13.2:** A three-generation clinical report. *Mol Genet Genomic Med.* 2019; 7:e679.

Santana VC, Santos RM, Silva LAS, Novais SMA. **Prevalência de mordida aberta anterior e hábitos bucais indesejáveis em crianças de 3 a 6 anos incompletos na cidade de Aracaju.** J Bras Odontopediatr Odontol Bebê. 2001;4(18):153-60. 4. Moyers RE. Ortodontia. 4a.

Santos, NPC. et al. **Assessing individual interethnic admixture and population substructure using a 48-insertion-deletion (INSEL) ancestry-informative marker (AIM) panel.** Hum. Mut. 2010. 31:184-90.

Santos, RL dos; Pithon MM; Oliveira MV. **Finalização Ortodôntica e Oclusão Funcional: sua relação com a ATM.** Rev. Serviço ATM.V 5, 2005. N 2, jul/dez.

Sasaki Y. et al. **The P561T polymorphism of the growth hormone receptor gene has an inhibitory effect on mandibular growth in young children.** European Journal of Orthodontics 31. 2009. 536–541. doi:10.1093/ejo/cjp017 Advance Access Publication 15 May 2009.

Schroeder, DK. **Má oclusão Classe II, 2ª divisão de Angle com sobremordida exagerada e discrepância acentuada.** Dental Press J. Orthod., Maringá, v. 15, n. 3, 2010. p. 125-133, June Available from http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-

Shaffer, JR; Orlova, E; Lee, MK; Leslie, EJ; Raffensperger, ZD; Heike, CL et al. **GenomeWide Association Study Reveals Multiple Loci Influencing Normal Human Facial Morphology.** PLoS genetics. 2016;12(8): e1006149.

Silva EL. **Hábitos bucais deletérios.** Rev Para Med. [periódico da internet]. 2006 [acesso em 04 de set 2019];20(2):47-50.

Silva, FRL. da. **“Relação do aleitamento e hábitos deletérios no desenvolvimento estomatognático”.** Dissertação apresentada à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária. Porto. 2016.

Silva, S. R. C. da; Moura, V. S. de; Oliveira, L. K. B. F.; Andrade, A. M. da C.; Santos, L. R. S.; Silva, J. M. de L.; Rastelli, A. S.; Passos, J. E. M. dos S.; Romão, D. A. **Impacts of malocclusion on the quality of life of children and adolescents: An integrative review.** Research, Society and Development, [S. l.], v. 10, n. 8, p. e4510816910, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i8.16910.

Siqueira, Danilo Furquim et al. **“A estabilidade do avanço mandibular cirúrgico por meio da osteotomia bilateral sagital: uma revisão”.** Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial [online]. 2007, v. 12, n. 5 [Acessado 7 Dezembro 2021], pp. 126-132. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1415-54192007000500016>>. Epub 03 Jun 2008. ISSN 1980-5500. <https://doi.org/10.1590/S1415-54192007000500016>.

Soares-Maffei M, Souza RS, Mello AS, Souza JGMV, Boleta DCF. **Relação do desmame precoce com hábitos bucais deletérios na primeira infância.** Odontologia Clínica Científica (Online). 2016; 15(4):253-8.

Sousa FRN, Taveira GS, Almeida RVD, Padilha WWN. **O Aleitamento materno e sua relação com hábitos bucais deletérios e maloclusão dentária.** Pesq. Bras. Odontoped. Clín. Integr. 2004; 4(3):211-6.

Sousa RLS, Lima RB, Florêncio Filho C, Lima KC, Diógenes AMN. **Prevalência e fatores de risco da mordida aberta anterior na dentadura decídua completam em pré-escolares na cidade de Natal/RN.** Rev Dent Press Ortodon Ortopedi Facial. 2007;12(2):129-38.

Stedman, H. H. et al. **Myosin gene mutation correlates with anatomical changes in the human lineage.** Nature, v. 428, n. 6981, p. 415-8, Mar 25, 2004.

Strang, R.H.W. (1950). **A textbook of Orthodontia.**

Sweeney HL, Holzbaur ELF. **Motor Proteins.** Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. 2018 May;10(5). DOI: 10.1101/cshperspect. a021931. PMID: 29716949; PMCID: PMC5932582.

Tassopoulou-Fishell, H; Deeley, K; Harvey, EM et al. **Genetic variation in myosin 1H contributes to mandibular prognathism.** Am J Orthod Dentofacial Orthop 2012; 141: 51-9.

Teixeira KVS, Souza MEA, Ribeiro de Castro TG, Martins AFL. “**A influência dos terceiros molares no apinhamento de incisivos inferiores**”. v. 30 n. 89 (2021).T.
<https://doi.org/10.36065/robrac.v30i89.1514>

Ting, TY; Wong, RW; Rabie, AB. **Analysis of genetic polymorphisms in skeletal Class I crowding**. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 2011. 140 (1) pp. 9-15.

Tobón-Arroyave S.I. et al. **Association analysis between *rs6184* and *rs6180* polymorphisms of growth hormone receptor gene regarding skeletal-facial profile in a Colombian population**, *European Journal of Orthodontics*, Volume 40, Issue 4, August 2018, Pages 378–386,
<https://doi.org/10.1093/ejo/cjx070> Tomita, NE; Sheiham, A; Bijella, VT; Franco, L. **Relação entre determinantes socioeconômicos e hábitos bucais de risco para más-oclusões em pré-escolares**. *Pesq Odont Bras*. 2000;14(2):169-75. DOI: 10.1590/S1517-74912000000200013.

Tosato, Juliana de Paiva; Caria, Paulo Henrique Ferreira. **Prevalência de DTM em diferentes faixas etárias / Prevalence of TMD in different age levels**. RGO (Porto Alegre); 54(3): 221-224, set.-out. 2006. tab, graf Artigo em português | LILACS, BBO - Odontologia | ID: lil-45724.

Trueb B, Taeschler S. **Expression of FGFR1, a novel fibroblast growth factor receptor, during embryonic development**. *Int J Mol Med*. 2006 Apr;17(4):617-20. PMID: 16525717.

Trueb B. **Biology of FGFR1, the fifth fibroblast growth factor receptor**. *Cell Mol Life Sci*. 2011 Mar;68(6):951-64. doi: 10.1007/s00018-010-0576-3. Epub 2010 Nov 16. PMID: 21080029.1, n. 1, p. 51-59, 2012.

Vastardis, H. **The genetics of human tooth agenesis: new discoveries for understanding dental anomalies**. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 117 (6). 2000. pp. 650-660.

Vilella, OV. **Manual de cefalometria / Handbook of cephalometrics**. Rio de Janeiro; Guanabara Koogan; 1998. 140 p. ilus. (BR). Monografia em Português | LILACS, BBO - Odontologia | ID: lil-211137.

Weinberg, SM; Parsons, TE; Marazita, ML; Maher, BS. **Heritability of Face Shape in Twins: A Preliminary Study using 3D Stereophotogrammetry and Geometric Morphometrics**. *Dentistry* 3000. 2013;1(1).

Wu C., Macleod I., Su A.I. **BioGPS and MyGene.info: Organizing online, gene-centric information**. *Nucl. Acids Res*. 2013;41:D561–D565. doi: 10.1093/nar/gks1114.

Xue, F; Rabie, AB; Luo G. **Analysis of the association of COL2A1 and IGF-1 with mandibular prognathism in the Chinese population**. *Orthod Craniofac Res* 2014; 17: 144-9.

Xue, F; Wong, R; Rabie, AB. . **Identification of SNP markers on 1p36 and association analysis of EPB41 with mandibular prognathism in a Chinese population**. *Arch Oral Biol*. 2010. 55(11):867–872.

Xue, F; Wong, RW; Rabie, AB. **Genes, genetics, and class III malocclusion**. *Orthod Craniofac Res* 2010; 13: 69-74.

Yamaguchi, T; Maki, K; Shibasaki, Y. **Growth hormone receptor gene variant and mandibular height in the normal Japanese population**. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2001. 119: 650-653 [PubMed]

Yamaguchi, T; Park, SB; Narita, A; Maki, K; Inoue, I. **Genome-wide linkage analysis of mandibular prognathism in Korean and Japanese patients.** J Dent Res. 2005. 84: 255259 [PubMed]

Yamaguto, OT; Vasconcelos, MHF. **Determinação das medidas dentárias méso-distais em indivíduos brasileiros leucodermas com oclusão normal.** Rev. Dent. Press Ortodon. Ortop. Facial, Maringá, v. 10, n. 5, 2005. p. 99-107.

Zanardi, G; Proffit, WR; Frazier-Bowers, SA. **The future of dentistry: How will personalized medicine affect orthodontic treatment?** Dental Press Journal of Orthodontics, 2012. 17 (3) pp. 3-6.

Zebrick B, et al. **ACTN3 R577X genotypes associate with Class II and deepbite malocclusions.** Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2014 Nov;146(5):603-11. doi: 10.1016/j.ajodo.2014.07.021. Epub 2014 Oct 28. PMID: 25439211; PMCID: PMC4254725.

Zhang, M; McGrath, C; Hägg, U. **The impact of malocclusion and its treatment on quality of life: a literature review.** First published: 17 July 2006

<https://doi.org/10.1111/j.1365263X.2006.00768.x>. ISI Journal Citation Reports © Ranking: 2018:26/90 (Dentistry, Oral Surgery & Medicine)51/124 (Pediatrics)Online ISSN:1365-263X

Zhou, J; Lu, Y; Gao, XH; Chen, YC; Lu, JJ; Bai, YX et al. **The growth hormone receptor gene is associated with mandibular height in a Chinese population.** J Dent Res. 2005. 84: 1052-1056 [PubMed]

Zutin E. A. de L. **Expressão de Genes Relacionados à Remodelação Óssea na Fase Inicial da Reabsorção do Rebordo Residual em Mandíbulas Humanas.** Dissertação apresentada ao curso de Odontologia do Instituto de Ciência e Tecnologia, UNESP - Univ Estadual Paulista, Campus de São José dos Campos, 2013.

9. APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(TCLE) **Título do projeto: “A INFLUÊNCIA DOS GENES NA DEFINIÇÃO DO**

FENÓTIPO FACIAL” cujos resultados serão utilizados na Tese de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Pará, para obtenção do grau em Doutora em Genética e Biologia Molecular, da Universidade Federal do Pará, da discente Cristina Maria Duarte Valente, orientada pela Profa. Dra. Andrea K. Campos Ribeiro dos Santos, docente da UFPA, aprovado no dia 28 de outubro de 2020, com a numeração CAAE: 35596520.5.0000.0018. Este projeto tem como objetivo principal verificar a influência de determinados genes com as más oclusões de usuários residentes na cidade de Belém no Estado do Pará. considerando que os fatores genéticos exercem grande influência na determinação destes fenótipos craniofaciais. Você está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa acima citado. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que estamos fazendo. Sua colaboração neste estudo será de muita importância para nós, mas se desistir a qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você.

Eu, _____, residente e domiciliado na _____, portador da Cédula de identidade, RG _____ e inscrito no CPF _____ nascido (a) em ____ / ____ / _____ abaixo assinado (a), concordo de livre e espontânea vontade em participar como voluntário (a) da **“CRIAÇÃO DE UM PAINEL INDEL PARA AVALIAÇÃO DE VARIANTES GÊNICAS ENVOLVIDAS NA REMODELAÇÃO ÓSSEA NO DESENVOLVIMENTO FACIAL”**, O participante da pesquisa fica ciente:

I) Os dados serão coletados” nos municípios de Belém, no Estado do Pará, em forma de questionário e através de informações contidas na documentação ortodôntica solicitada por seu dentista, feita previamente para seu tratamento, portanto, não acarretando nenhum ônus financeiro ao participante da pesquisa. O participante da pesquisa (ou voluntário da pesquisa) não é obrigado a responder as perguntas realizadas no questionário de avaliação;

- II) A participação neste projeto não tem objetivo de submeter você a um tratamento, bem como não causará a você nenhum gasto com relação ao material utilizado no estudo;
- III) O participante da pesquisa (ou voluntário da pesquisa) tem a liberdade de desistir ou de interromper a colaboração neste estudo quando desejar, sem necessidade de qualquer explicação; A desistência não causará nenhum prejuízo a sua saúde ou bem-estar físico.
- IV) A sua participação neste projeto contribuirá para acrescentar à literatura dados referentes ao tema, direcionando as ações voltadas para a promoção da saúde e não causará nenhum risco a sua integridade física, psicológica, social e intelectual;
- V) O participante da pesquisa não receberá remuneração e nenhum tipo de recompensa nesta pesquisa, sendo sua participação voluntária;
- VI) O participante da pesquisa concorda que os resultados sejam divulgados em publicações científicas, desde que seus dados pessoais não sejam mencionados;
- VII) Essa pesquisa oferece riscos mínimos aos participantes, porque os métodos, ou seja, as práticas podem ser minimizadas com informações e/ou orientações adequadas durante todo o procedimento, cuja avaliação será feita de forma individual, e por possuir profissionais qualificados. E pode haver certo constrangimento ao responder aos questionamentos, que serão contornados com esclarecimentos sobre a pesquisa realizada. Os participantes poderão retirar-se a qualquer momento. Os pesquisadores responsáveis pelo estudo irão coletar informações sobre os participantes. Em todos esses registros um código substituirá o nome do participante. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial e asseguramos o sigilo sobre a participação dos voluntários. As respostas de cada participante serão lidas e interpretadas pelo autor da pesquisa. Os dados obtidos serão utilizados apenas para fins deste estudo científico. Porém, a identidade do voluntário não será revelada em qualquer circunstância. O tempo de duração da pesquisa, entre o início da coleta e a liberação dos dados, será de um mês.
- VIII) Essa pesquisa trará benefícios para a saúde, uma vez que poderão ser identificadas as principais falhas que existem no atendimento ao paciente.
- IX) O participante terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal pesquisador é Cristina Maria Duarte Valente.
- X) O participante da pesquisa deverá rubricar todas as folhas do termo de consentimento livre e esclarecido colocando sua assinatura na última página do referido termo. E o pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do termo de consentimento livre e esclarecido colocando sua assinatura na última página do referido termo.

XI) Caso o participante da pesquisa desejar poderá pessoalmente, ou por meio de telefone entrar em contato com o Pesquisador responsável para tomar conhecimento dos resultados parciais e finais desta pesquisa.

() Desejo conhecer os resultados desta pesquisa.

() Não desejo conhecer os resultados desta pesquisa.

Declaro que obtive todas as informações necessárias, bem como todos os eventuais esclarecimentos quanto às dúvidas por mim apresentadas. Desta forma autorizo a minha participação na referida pesquisa cima citada.

Assinatura do participante: _____

Testemunha 1: _____

Nome / RG / Telefone

Testemunha 2: _____

Nome / RG / Telefone

Assinatura Pesquisador Responsável: _____

Responsável pela Pesquisa: Cristina Maria Duarte Valente

Contato do Pesquisador:

Universidade Federal do Pará – UFPA

Instituto de Ciências Biológicas

Laboratório de genética Humana e Médica Rua

Augusto Correa, sem número. Bairro Guamá

Telefone: (091) 992581909.

E-mail: cristinamvalente@yahoo.com.br (Cristina Maria Duarte Valente)

APENDICE B- ARTIGO SUBMETIDO

O artigo “**Creation of an Indel Panel for Assessment of Gene Variants Involved in Bone Remodeling in Facial Development**”, virá como aditamento assim quando for aceito para publicação.

Será submetido para: Journal “*Archives of Oral Biology*”



The screenshot displays the ScienceDirect website interface. At the top, there is a navigation bar with the ScienceDirect logo, the text "Periódicos e livros", a search icon, and buttons for "Registro" and "Entrar". Below this, a banner for the journal "Arquivos de Biologia Oral" is shown. The banner includes the journal's cover image, the title "Arquivos de Biologia Oral", the text "Suporta acesso aberto", and the journal's CiteScore (4.7) and Impact Factor (2,64). At the bottom of the banner, there is a navigation menu with links for "Artigos e edições", "Sobre", "Publicar", "Diário de pedidos", "Pesquisar neste jornal", "Envie seu artigo", and "Guia para autores".

ScienceDirect®

Periódicos e livros

Registro Entrar

Arquivos de Biologia Oral

Suporta acesso aberto

4.7 CiteScore

2,64 Fator de impacto

Artigos e edições ▾ Sobre ▾ Publicar ▾ Diário de pedidos ▾

Pesquisar neste jornal

Envie seu artigo ↗

Guia para autores ↗

APÊNDICE C – QUESTIONÁRIO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR
PROJETO: “CRIAÇÃO DE UM PAINEL INDEL PARA AVALIAÇÃO DE
VARIANTES GÊNICAS ENVOLVIDAS NA REMODELAÇÃO ÓSSEA NO
DESENVOLVIMENTO FACIAL”

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS PARA IDENTIFICAÇÃO DE AMOSTRAS

Aprovado no dia 28 de outubro de 2020, com a numeração CAAE: 35596520.5.0000.0018.

FORMULARIO Nº: _____	DATA DA COLETA: ____/____/____.
DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS	
<p># NOME: _____</p> <p># IDADE: <input type="checkbox"/> 1- 18 a 29. <input type="checkbox"/> 2- 30 A 49 <input type="checkbox"/> 3- 50 a 69 <input type="checkbox"/> 4- acima de 70.</p> <p># GÊNERO: <input type="checkbox"/> 1- MASCULINO <input type="checkbox"/> 2- FEMININO</p> <p># COMO VOCÊ CARACTERIZA SUA ORIGEM ÉTNICA: <input type="checkbox"/> 1- europeia <input type="checkbox"/> 2- asiática <input type="checkbox"/> 3-africana <input type="checkbox"/> 4-indígena <input type="checkbox"/> 5- miscigenada <input type="checkbox"/> 6- não sei informar</p> <p># VOCÊ POSSUI ALGUM PLANO DE ASSISTÊNCIA ODONTOLÓGICA? <input type="checkbox"/> 1- sim <input type="checkbox"/> 2- não</p>	
ANAMNESE- PADRÃO FENOTÍPICO	
<p># SENTE DOR OU ESTALO AO ABRIR E FECHAR A BOCA? <input type="checkbox"/> 1- sim <input type="checkbox"/> 2- não</p> <p># APINHAMENTO DENTÁRIO? <input type="checkbox"/> 1- sim <input type="checkbox"/> 2- não</p> <p># UTILIZOU CHUPETA OU SUGOU O DEDO APÓS DOIS ANOS DE IDADE? <input type="checkbox"/> 1- sim <input type="checkbox"/> 2- não</p> <p># FOI AMAMENTADO NO SEIO MATERNO? <input type="checkbox"/> 1- sim <input type="checkbox"/> 2- não</p> <p># USOU MAMADEIRA ATÉ UMA IDADE SUPERIOR A DOIS ANOS? <input type="checkbox"/> 1- sim <input type="checkbox"/> 2- não</p> <p># ALGUÉM NA FAMÍLIA É PROGNATA? QUEM? _____</p> <p># ALGUÉM NA FAMÍLIA É RETROGNATA? QUEM? _____</p> <p>PADRÃO ESQUELÉTICO-CEFALOMETRICO (ANÁLISE DA CEFALOMETRIA) Perfil Facial (glabella – pogônio) - Os pacientes foram classificados de acordo com os valores ANB°</p> <p>VALOR DO ANB DO PACIENTE: _____ <input type="checkbox"/> 1- CLASSE I (0,0 A 4,0°) <input type="checkbox"/> 2- CLASSE II (> 4,0°) <input type="checkbox"/> 3- CLASSE III (0,0°)</p> <p>Padrão Facial (obs terços da face) de acordo com os valores do EIXO FACIAL (NBa-PtGn°): _____ mesofacial (87,0 ° - 93,0 °), dolicofacial (< 87,0 °) ou braquifacial (> 93,0 °).</p> <p><input type="checkbox"/> 1- BRAQUICEFALICO - EIXO FACIAL (NBa-PtGn°) > 93,0°</p> <p><input type="checkbox"/> 2- MESOCEFALICO - EIXO FACIAL (NBa-PtGn°) 87,0° - 93,0°</p> <p><input type="checkbox"/> 3- DOLICOCEFALICO - EIXO FACIAL (NBa-PtGn°) < 87,0 °</p>	

APENDICE D- ACEITE COMITE DE ETICA

UFPA - INSTITUTO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: A INFLUÊNCIA DOS GENES NA DEFINIÇÃO DO FENÓTIPO FACIAL

Pesquisador: cristina maria duarte valente

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 35596520.5.0000.0018

Instituição Proponente: Universidade Federal do Pará

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.366.845

Apresentação do Projeto:

As máis oclusões são desordens de desenvolvimento do complexo crânio facial, que afetam os ossos e músculos da face. Sua etiologia é primariamente genética, como o padrão de crescimento facial, influenciado pelo comportamento individual (tipo de alimento), hábitos deletérios (sucção não nutritiva) e doenças (infecções respiratórias, perda prematura de dentes deciduos e permanentes) que promovem alterações no Sistema Estomatognático. Uma das questões centrais da ortodontia moderna é: como as descobertas na área da genética afetarão diretamente os conceitos e as abordagens no tratamento ortodôntico e de que forma os fatores genômicos e epigenéticos podem ser manipulados e introduzidos no tratamento individual de cada paciente. O objetivo deste trabalho é demonstrar a importância da genética na previsão antecipada das discrepâncias faciais e na previsão do crescimento maxilar e mandibular através da análise de determinados genes que estão envolvidos no crescimento e desenvolvimento crânio facial. A ortodontia baseada no genoma usa a informação genética para tentar antecipar e melhorar o diagnóstico e tratamento de distúrbios ósseos, dentários bem como as deformidades dento faciais. Nos últimos 20 anos houve uma convergência de princípios e conceitos entre a genética e a ortodontia/ortopedia que levará a um avanço significativo dos tratamentos ortodônticos, contudo a sua aplicação prática não será imediata.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Demonstrar a importância de associar genética à odontologia para prever a ação

Endereço: Rua Augusto Corrêa nº 01- Campus do Guamá, UFPA- Faculdade de Enfermagem do ICS - sala 13 - 2º and.
Bairro: Guamá **CEP:** 66.075-110
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)3201-7735 **Fax:** (91)3201-8038 **E-mail:** cepcca@ufpa.br

UFPA - INSTITUTO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ



Contribuição do Parecer: 4.366.865

Orçamento	ORÇAMENTO_FENOTIPO_FACIAL.pdf	21/05/2020 21:45:17	cristina maria duarte valente	Aceito
-----------	-------------------------------	------------------------	----------------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELEM, 28 de Outubro de 2020

Assinado por:

Wallace Raimundo Araujo dos Santos
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Augusto Corrêa nº 01 - Campus do Guamá, UFPA - Faculdade de Enfermagem do ICS - sala 13 - 2º and.
Bairro: Guamá CEP: 66.075-110
UF: PA Município: BELEM
Telefone: (91)3201-7735 Fax: (91)3201-8028 E-mail: cspccs@ufpa.br