

Juan Luís Eizaguirre Colombo

**BASES GENÉTICAS ENVOLVIDAS NA REABSORÇÃO DA CRISTA RESIDUAL
MANDIBULAR - REVISÃO NARRATIVA**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2020

Juan Luís Eizaguirre Colombo

**BASES GENÉTICAS ENVOLVIDAS NA REABSORÇÃO DA CRISTA RESIDUAL
MANDIBULAR - REVISÃO NARRATIVA**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2020

Juan Luís Eizaguirre Colombo

**BASES GENÉTICAS ENVOLVIDAS NA REABSORÇÃO DA CRISTA RESIDUAL
MANDIBULAR - REVISÃO NARRATIVA**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências de Saúde da Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária.

RESUMO

O aumento da longevidade do ser humano traduz-se no aparecimento de novos desafios para as ciências da saúde. Como resultado do envelhecimento, as doenças crônicas e degenerativas passaram a ocupar um papel predominante no desenvolvimento e na pesquisa clínica nas últimas décadas. É o caso do estudo dos processos degenerativos que ocorrem na cavidade oral após a perda de dentes. A reabsorção da crista residual mandibular é um processo amplamente estudado desde meados do século passado e muitas pesquisas relacionam esse processo com múltiplos fatores.

Este trabalho é uma revisão narrativa sobre as bases genéticas envolvidas na reabsorção da crista residual mandibular. Foi estabelecida a relação entre alguns SPNs de alguns destes genes e a RRR. As investigações apontam para a necessidade de realizar estudos com maior amostragem que permitam ao clínico decidir o comportamento a tomar e impactar positivamente a previsibilidade dos tratamentos com base na identificação de variações genéticas.

Palavras-chave: reabsorção da crista residual mandibular; fatores genéticos associados; polimorfismos de nucleotídeo único

ABSTRACT

The increase in life span of the human being leads to the appearance of new challenges for the health sciences. As a result of getting old, chronic and degenerative diseases started to occupy a predominant role in the development and clinical research in the last decades. It is the case of degenerative processes that occur in the oral cavity after teeth loss. Mandibular residual ridge resorption is a widely studied process from the middle of last century and many research relate this process with multiple factors. Recently, the understanding of the biological processes that occur after tooth extraction has been amplified.

This work is a narrative revision concerning the genetic factors involved in mandibular residual ridge resorption (RRR). The relationship between some SNPs of some genes and RRR was established. All investigations point out for the need of studies with bigger sample sizes that allow the clinician to choose the best behaviour and have positive impact in treatments outcome based on the identification of genetic variations.

Keywords: Mandibular residual ridge resorption; associated genetic factors; single nucleotide polymorphisms

ÍNDICE

RESUMO.....	v
ABSTRACT.....	vi
LISTA DE ABREVIATURAS.....	ix
I. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Materiais e Métodos.....	3
II. DESENVOLVIMENTO.....	4
2.1. Crista Residual Mandibular.....	4
2.2. Reabsorção da Crista Residual Mandibular (RRR).....	4
2.2.1. Sistema de classificação para edentulismo completo do <i>American College of Prosthodontists (ACP)</i>	5
2.2.2. Fisiopatologia da reabsorção da crista residual mandibular.....	5
2.3. Genes envolvidos no processo de cicatrização e remodelação óssea.....	6
2.3.1. Gene <i>FGFR1OP2/wit3.0</i>	7
2.3.1.1. SNPs rs840869 e rs859024.....	7
2.3.1.2. Alelo ss518063493.....	8
2.3.1.3. SNP rs2279351.....	9
2.3.2. Gene <i>HIF-1 α</i>	9
2.3.2.1. SNP rs11549467.....	9
2.3.3. Gene <i>VEGF</i>	10
2.3.3.1. SNP rs1570360.....	10
2.4. Genes envolvidos na resposta imune e ação antibacteriana.....	10
2.4.1. Gene <i>IL-10</i> SNP rs1800896 e gene <i>NOD2</i> SNP rs5743289.....	11
2.4.2. Gene <i>MMP-1</i>	12
III. DISCUSSÃO	12
IV. CONCLUSÃO	14
V. BIBLIOGRAFIA	15

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela nº 1. Investigações de genes envolvidos no processo de cicatrização e remodelação óssea e sua relação com a reabsorção da crista residual mandibular.....	6
Tabela nº 2. Investigações de genes envolvidos na resposta imune e ação antibacteriana e sua relação com a reabsorção da crista residual mandibular.....	10

LISTA DE ABREVIATURAS

- ACP:** Escola Americana de Prostodontistas (do inglês *American College of Prosthodontists*)
- FGFR1:** Recetor 1 do Fator de Crescimento do Fibroblasto (do inglês *Fibroblast Growth Factor Receptor 1*)
- FGFR1OP2:** Recetor 1 do Fator de Crescimento de Fibroblastos Parceiro Oncogénico 2 (do inglês *Fibroblast Growth Factor Receptor 1 Oncogene Partner 2*)
- HIF-1 α :** Fator Indutor de Hipoxia 1 α (do inglês *Hypoxia-Inducible Factor 1 α*)
- IL-10:** Interleucina 10 (do inglês *Interleukin 10*)
- IL1RN:** Antagonista do Receptor da Interleucina-1 (do inglês *Interleukin-1 Receptor Antagonist*)
- MMPs:** Genes codificadores de Metaloproteinases da Matriz (do inglês *Matrix Metalloproteinases*)
- MMP1:** Metaloproteinase-1 da Matriz (do inglês *Matrix Metalloproteinase-1*)
- NOD2:** Proteína 2 contendo o Domínio de Oligomerização de ligação a Nucleotídeos (do inglês *Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing protein 2*)
- RRR:** Reabsorção residual da crista Lange (do inglês *Residual Ridge Resorption*)
- SNPs:** Polimorfismos de nucleotídeo único (do inglês *Single Nucleotide Polymorphism*)
- TNF- α :** Fator de Necrose Tumoral α (do inglês *Tumour Necrosis Factor α*)
- TNFRSF11A:** Membro da Superfamília 11A do Recetor do Fator de Necrose Tumoral (do inglês *Tumour Necrosis Factor Receptor Super Family member 11A*)
- TNFRSF11B:** Membro da Superfamília 11B do Receptor do Fator de Necrose Tumoral (do inglês *Tumour Necrosis Factor Receptor Super Family member 11B*)
- VEGF:** Fator de crescimento vascular endotelial (do inglês *Vascular Endotelium Growth Factor*)

I. INTRODUÇÃO

Com o aumento da esperança de vida da população idosa, o tratamento de reabilitação da perda dentária total é comum na terceira idade e a manutenção da crista residual após a extração dos dentes é essencial para o êxito do tratamento (Paek *et al.*, 2015). Existem diferenças individuais no processo de reabsorção residual da crista alveolar, sendo este crônico, progressivo, irreversível e cumulativo, e caracterizado por estágios sequenciais que afetam primeiro as superfícies bucal e lingual e, eventualmente, a crista óssea alveolar (Springe *et al.*, 2014).

No sentido da reabilitação protética, o osso é considerado a base que fornece suporte para as próteses. No sentido fisiológico, é uma área onde são transmitidas forças criadas ao morder e mastigar alimentos (Zmysłowska *et al.*, 2007). Nas reabilitações onde se planeia a inserção de implantes endósseos, um dos problemas mais frequentes é a quantidade reduzida de osso de suporte disponível. É, portanto, de vital importância o conhecimento da quantidade e qualidade do osso mandibular, pois tem impacto na sobrevivência das reabilitações orais totais a longo prazo (Blahout *et al.*, 2007).

Como descrito na literatura, o corpo da mandíbula pode perder até 50% do seu volume após a perda dentária. Atwood e Tallgren (1988) foram os primeiros a classificar os vários estágios da reabsorção da crista alveolar por meios de critérios morfológicos. Com base nos estudos desses autores, Cawood e Howell estabeleceram posteriormente a classificação das mandíbulas edêntulas, sendo esta classificação a mais utilizada hoje em dia (Blahout *et al.*, 2007).

O osso é um composto altamente dinâmico e propositadamente organizado, constituído por uma matriz proteica, compreendendo principalmente colagénio tipo 1, minerais e células de múltiplas linhagens. Em 1760, John Hunter, cirurgião ortopédico, propôs que a integridade do esqueleto dos vertebrados fosse mantida através do processo de remodelação, uma sequência espaço-temporal precisa na qual os pacotes de ossos antigos são removidos e substituídos por novos. A remodelação óssea desregulada causaria uma série de distúrbios esqueléticos. Este cientista dedicou longos esforços na catalogação de mutações genéticas, e o uso de modelos de ratos geneticamente modificados para mimetizar a doença óssea humana levaram a um aumento no entendimento das bases genéticas e epigenéticas do processo de remodelação óssea e no

fornecimento de novos alvos moleculares potencialmente passíveis de tratamento (Zaidi *et al.*, 2018).

“Reabsorção residual da crista” (RRR) é uma condição multifatorial que envolve a reabsorção óssea da crista residual mandibular. Após a extração dos dentes, a cicatrização da ferida é normalmente sem intercorrências, com formação óssea no alvéolo dentário e reabsorção óssea na superfície externa do osso alveolar, formando uma "crista residual" em forma de sela (AlSheikh *et al.*, 2020). No entanto, vários estudos demonstraram que esse processo não é totalmente sem intercorrências. Há reabsorção da crista residual na maioria dos pacientes e a extensão da perda da crista (volume e altura) difere significativamente entre os pacientes. Na maioria dos pacientes, mesmo após a cicatrização, a reabsorção óssea ativa persiste e parte da estrutura da mandíbula é removida devido à atrofia excessiva do osso da mandíbula. Pensa-se que a reabsorção residual da crista tenha uma etiologia multifatorial, havendo influência da resposta imune adaptativa no local ósseo (AlSheikh *et al.*, 2020).

Vários fatores foram implicados na fisiopatologia da RRR, incluindo o fator de ativação dos osteoclastos, endotoxinas da placa dentária, prostaglandinas, fator estimulante da reabsorção óssea gengival humana, atividade física, hereditariedade, fatores que influenciam a perda óssea relacionada com a idade, como dieta, raça, menor secreção de estrógenos e aqueles que afetam a expressão gênica de proteínas específicas (Singh *et al.*, 2016). As diferenças observadas na ocorrência, gravidade, e complicações resultantes da RRR devem ter uma base genética (AlSheikh *et al.*, 2020).

A variabilidade genética surge por mutações, sendo importante para a adaptação e sobrevivência das espécies. Quaisquer dois humanos não relacionados compartilham 99.5% da sua sequência de DNA. A variação da restante sequência que é estável e se encontra presente em mais de 1% da população é denominada polimorfismo. Quando essa sequência difere por um único nucleotídeo, chama-se *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP), o tipo mais comum de variação genética em humanos. Estas variações genéticas estão subjacentes às diferenças de suscetibilidade a doenças, de gravidade da doença e do modo como o organismo responde. Mais de uma centena de milhões de SNPs conhecidos foram identificados e catalogados (Shaw, 2013).

Numa tentativa de desvendar o papel dos fatores genéticos no desenvolvimento da RRR, alguns estudos exploraram polimorfismos de nucleotídeo simples (SNPs) em diferentes genes, incluindo genes codificantes de citocinas e fatores de crescimento, genes de metaloproteinases da matriz (MMPs), do recetor 1 do fator de crescimento do fibroblasto (FGFR1) e fator indutor de hipoxia 1 α (HIF-1 α) e destacaram associações significativas entre alguns polimorfismos e o desenvolvimento de RRR (Jahangiri *et al.*, 1995; Suwanwela *et al.*, 2011; Kim *et al.*, 2012; Song e Lee, 2014; Paek *et al.*, 2015; Sundar *et al.*, 2015; AlSheikh *et al.*, 2020; Singh *et al.*, 2016; Alzain *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2014).

O presente estudo tem por objetivo descrever as bases genéticas envolvidas na reabsorção da crista residual mandibular.

1.1. Materiais e Métodos

Este trabalho consiste numa revisão narrativa sobre a bases genéticas envolvidas na reabsorção da crista residual mandibular, abordando especificamente o conceito de crista residual mandibular, reabsorção da crista residual mandibular, o sistema de classificação para edentulismo completo ACP e a fisiopatologia da reabsorção da crista residual mandibular. Também foram abordados os aspetos relativos aos genes envolvidos na reabsorção da crista residual mandibular, aos genes envolvidos em processos específicos de cicatrização e remodelação óssea e genes envolvidos na resposta imune e ação antibacteriana.

Para a pesquisa foram utilizadas as seguintes bases de dados na área biomédica: PubMed Central (PMC), Biblioteca de conhecimento online (B-ON), Cochrane Library e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Também foi utilizado o Google Académico. As palavras-chave usadas na busca, em línguas inglesa e portuguesa, foram, respectivamente: *mandibular residual ridge resorption; associated genetic factors; single nucleotide polymorphisms*.

Foi dada prioridade a artigos publicados entre 2009 e 2020, mas também os publicados anteriormente a este período desde que considerados relevantes para a pesquisa, o que levou à seleção de um total de 43 referências bibliográficas.

II. DESENVOLVIMENTO

2.1. Crista Residual Mandibular

Crista residual mandibular é a porção do osso residual e seu tecido mole de cobertura que permanece após a remoção dos dentes. É constituído por rolamento mucoso da dentadura, submucosa, periósteo e osso alveolar residual subjacente. As cristas residuais são formadas após a extração dos dentes por cortical e osso trabecular, tecido conjuntivo e epitélio de cobertura. O arco edêntulo é uma estrutura vital presente durante a vida inteira do paciente, independentemente da presença ou função dentária. A reabsorção óssea continuada ao longo da vida frequentemente leva a uma situação em que não há condições adequadas para a reabilitação protética (Singh *et al.*, 2016).

2.2. Reabsorção da Crista Residual Mandibular (RRR)

A reabsorção da RRR é um fenômeno patológico, progressivo, irreversível e cumulativo caracterizado por estágios sequenciais que afetam em primeiro lugar as superfícies bucais e linguais e, eventualmente, a crista óssea alveolar (Springe *et al.*, 2014). De acordo com Atwood, o grau de perda mandibular da sua porção alveolar é três ou quatro vezes maior do que a reabsorção alveolar na maxila, devido a uma menor área de apoio para as próteses dentárias na mandíbula e, portanto, uma maior carga por cm^2 (Atwood, 1979). Perda alveolar na maxila corre da bochecha ao palato no plano horizontal. Na mandíbula, a crista alveolar torna-se atrófica nas suas laterais na direção glosso-bucal, enquanto na parte anterior isto ocorre no vestíbulo oral (Zmysłowska *et al.*, 2007). Foi estimada uma redução de 50% na largura buco-lingual do osso, além de uma diminuição na altura do osso 12 meses após a extração. Dois terços dessa redução ocorrem em três meses. Uma revisão sistemática recente relatou reabsorção óssea alveolar média de 3.8 mm de largura e 1.24 mm de altura nos primeiros seis meses após a extração (Tan *et al.*, 2012). A região bucal do osso sofre uma taxa de reabsorção mais rápida, resultando numa mudança lingual na crista óssea com mais reabsorção pronunciada na mandíbula (Atwood, 1971; Petrokovski, 1975; Cawood e Howell, 1988). Quando após a extração dentária, a parede óssea bucal é de 1 mm ou mais estreita, pode-se esperar uma perda óssea vertical média de 7.5 mm nessa parede bucal, oito semanas após a extração. Por outro lado, se após a extração do dente a espessura do osso bucal for superior a 1 mm, ocorre apenas uma perda vertical de 1.1 mm da parede bucal. Foi sugerido que a reabsorção

da crista ocorre devido à atrofia por desuso, falta de suprimento sanguíneo e inflamação (Chappuis *et al.*, 2013).

2.2.1. Sistema de classificação para edentulismo completo do *American College of Prosthodontists* (ACP)

O *American College of Prosthodontists* desenvolveu um sistema de classificação para o edentulismo completo baseado em dados de diagnóstico (McGarry *et al.*, 1999). Este sistema de classificação é o mais implementado a nível mundial por especialistas na área da reabilitação oral e é por isso que a grande maioria dos estudos relacionados com a RRR fazem uso dele. São definidas quatro categorias. Foi realizada uma revisão sistemática dos critérios diagnósticos. Estes critérios são: altura óssea (mandíbula), morfologia do rebordo residual (maxila), ligamentos musculares (mandíbula), e relacionamento maxilo-mandibular. As quatro subclassificações anteriores são determinantes na classificação. Além disso, variáveis que podem contribuir para o aumento da dificuldade do tratamento são distribuídas em todas as classes. Classe I: caracteriza o estágio do edentulismo mais apto a ser tratado com sucesso com próteses totais (convencionais). Todos os quatro critérios de diagnóstico são favoráveis. Classe II: distingue-se pela degradação física contínua da anatomia de suporte da prótese e, além disso, é caracterizada pelo início precoce de interações sistêmicas da doença, gerenciamento do paciente e/ou considerações sobre o estilo de vida. Classe III: caracterizada pela necessidade de revisão cirúrgica das estruturas de suporte para permitir a função protodôntica adequada. Fatores adicionais desempenham agora um papel significativo. Classe IV: descreve a condição edêntula mais debilitada. A reconstrução cirúrgica é quase sempre indicada, mas nem sempre pode ser realizada devido à saúde, preferências, histórico dentário e considerações financeiras do paciente.

2.2.2. Fisiopatologia da Reabsorção da Crista Residual Mandibular

A altura da crista residual é mantida quando o osso alveolar está em equilíbrio com os tecidos circundantes, incluindo os dentes, ligamento periodontal, mucosa oral e tecido conjuntivo. O volume e a forma da crista alveolar, que é um tecido dependente do dente que se desenvolve em conjunto com a erupção dos dentes, sofrem atrofia após a remoção dos dentes (Kim *et al.*, 2012). O osso que ancora o dente na mandíbula perde a sua função e desaparece (Botticelli *et al.*, 2004; Araújo *et al.*, 2008). Depois da extração do dente, é imediatamente ativada uma

cascata de reações inflamatórias e o alvéolo da extração é temporariamente fechado pelo coágulo de sangue. O tecido epitelial começa a sua proliferação e migração dentro da primeira semana e a integridade do tecido rompido é rapidamente restaurada por osso recém-formado em cerca de 6 meses (Darby e Chen, 2009). A taxa das alterações do contorno da crista alveolar atinge o pico de atividade dentro de 3-4 semanas após as extrações dentárias, sendo depois disso menos acentuada, embora continue a ocorrer até ao quarto e quinto mês. O tamanho da crista residual sofre uma redução mais rápida nos primeiros 6 meses, mas a atividade de reabsorção óssea continua ao longo da vida a um ritmo mais lento, resultando na remoção de grande quantidade de estrutura da mandíbula (Hämmerle *et al.*, 2012; Jung *et al.*, 2013). Esse fenómeno foi descrito como reabsorção da crista residual mandibular (RRR). A taxa de RRR é diferente entre as pessoas e mesmo em locais diferentes na mesma pessoa. Incrementos anuais de perda óssea têm um efeito cumulativo (Horváth *et al.*, 2013). Alterações anatómicas ocorrerão invariavelmente dentro da crista alveolar edêntula após a extrações dentárias. A perda de dentes e perda ou alteração de função dentro e à volta do alvéolo resultam numa série de alterações adaptativas da mandíbula desdentada (Morjaria *et al.*, 2014). É provável que fatores sistémicos e anatómicos influenciem a quantidade de reabsorção que ocorre. Estes fatores podem incluir imunossupressão, comprometimento da cicatrização, genética, tabagismo, infeção periapical, periodontite crónica, história de trauma, integridade das paredes dos alvéolos, número de dentes adjacentes extraídos, trauma cirúrgico e adaptação das próteses (Kalsi *et al.*, 2019).

2.3. Genes envolvidos no processo de cicatrização e remodelação óssea

A tabela 1 apresenta os principais estudos que visaram relacionar os processos de cicatrização e remodelação óssea com o desenvolvimento de RRR.

Tabela 1. Investigações de genes envolvidos no processo de cicatrização e remodelação óssea e sua relação com a Reabsorção da Crista Residual Mandibular

ESTUDO	GENES	AMOSTRA	RRR	RESULTADOS	
Suwanwela <i>et al.</i> , 2011	University of California Los Angeles (UCLA) School of Dentistry	GFGFR1OP2/wit5.0	20 desdentados a longo prazo (66.469,4 anos)	ACP	rs840869 ou rs859024 foram associados a RRR.
Kim <i>et al.</i> , 2012	Yonsei University, College of Dentistry, Seoul, Coreia	GFGFR1OP2	134 parcial ou completamente desdentados (70.4669,02 anos)	ACP	Alelo menor de ss518063493 pode estar associado a RRR. SPN rs840869 não estão associados com RRR na população coreana.
Alzain <i>et al.</i> , 2020	King Saud University, College of Dentistry, Riyadh, Arábia Saudita	FGFR1OP2/wit3.0	192 sauditas (RRR = 96; controlos = 96) (50,00 anos)	ACP	O SNP rs2279351 foi associado significativamente à RRR e o alelo C mutante é altamente predisponente.
Paek <i>et al.</i> , 2015	Kyung Hee University Dental Hospital, Seoul, Coreia	HIF-1 α .	202 coreanos (70,80 \pm 9,40 anos) parcial ou completamente desdentados	ACP	O alelo rs11549467 foi associado à RRR.
Song e Lee, 2014	Yonsei University, College of Dentistry, Seoul, Coreia	VEGF	120 (70,93 \pm 9,28 anos) desdentados	ACP	Associação notável com o rs1570360 no grupo dominante e o haplótipo ACC mostrou associação estatisticamente significativa com a RRR.

2.3.1. Gene *FGFR1OP2/wit3.0*

O gene *FGFR1OP2* codifica um fator implicado no processo de cicatrização rápida de feridas que ocorre na cavidade oral. Foi demonstrado que SNPs neste gene estão associados com atrofia excessiva da mandíbula desdentada. É possível que o gene *FGFR1OP2* também tenha influência sobre a formação óssea na cavidade oral e alterações no seu nível de atividade tenham efeitos na cicatrização de feridas e na reabsorção óssea (Lin *et al.*, 2010). Estes autores mostraram por sobre-expressão do gene *FGFR1OP2/wit3.0* na cavidade oral, que pode estar envolvido na regulação da motilidade celular necessária para estimular o encerramento das feridas. Também foi demonstrado que *wit3.0* é uma molécula do citoesqueleto que induz a contração da mucosa oral após a extração e acelera a cicatrização de feridas. A contração do tecido conjuntivo após a perda dos dentes pode criar tensão que perturba o equilíbrio na remodelação óssea e, conseqüentemente, leva à reabsorção residual da crista. A atrofia excessiva da mandíbula após extração dentária pode estar associada à contração anormal da mucosa oral induzida pelo gene *FGFR1OP2/wit 3.0* (Kim *et al.*, 2012).

2.3.1.1. SNPs rs840869 e rs859024

Suwanwela *et al.* (2011) examinaram a possível associação entre polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) do gene *FGFR1OP2/wit 3.0* e a RRR. A expressão deste gene foi determinada em tecidos gengivais de 8 indivíduos antes e após a extração dentária. A hibridação *in situ* revelou que todos os indivíduos aumentaram a expressão do gene *FGFR1OP2/wit 3.0* nos tecidos da mucosa oral no pós-operatório. No entanto, níveis significativamente altos dessa expressão foram observados em 3 desses 8 indivíduos (Suwanwela *et al.*, 2011). Noutro estudo, 20 indivíduos desdentados há muito tempo foram recrutados. Os SNPs do gene *FGFR1OP2/wit3.0* foram determinados por reação em cadeia da polimerase. A altura do osso mandibular foi determinada seguindo o protocolo do ACP. Indivíduos com os alelos rs840869 ou rs859024 foram encontrados no grupo altamente atrofiado pela classificação ACP. A análise de regressão linear indicou uma associação sugestiva entre o SNP rs859024 e a diminuição da altura óssea. A altura óssea média dos indivíduos com alelos rs840869 ou rs859024 foi significativamente menor. O estudo demonstrou que o genótipo dos alelos do gene *FGFR1OP2/wit3.0* pode prever a gravidade da atrofia das mandíbulas após extração dentária. Em particular, os SNPs rs840869 e rs859024 mostraram uma possível associação com as mandíbulas edêntulas severamente reabsorvidas. Os indivíduos desdentados com alelo

rs840869 e/ou rs859024 pertenciam ao grupo ACP tipo III/IV, não havendo nenhum indivíduo com este perfil genético nos outros tipos. Os pacientes com alelos rs840869 ou rs859024 foram associados a atrofia excessiva da mandíbula desdentada. Este estudo demonstrou a primeira evidência de uma base genética para a reabsorção atrófica do maxilar (Suwanwela *et al.*, 2011).

2.3.1.2. Alelo ss518063493

No estudo de Suwanwela *et al.* (2011) foi relatado que os alelos rs840869 ou rs859024 do gene *FGFR1OP2/wit 3.0* estavam associados a atrofia excessiva da mandíbula desdentada. Kim *et al.* (2012) tentaram replicar os resultados desse estudo e examinar a associação genética entre polimorfismos no gene *FGFR1OP2* e a reabsorção residual da mandíbula numa população coreana. Foram recrutados 134 indivíduos com mandíbula parcial ou completamente desdentada. A altura do osso mandibular foi medida seguindo o protocolo do ACP. Foram identificadas sete variantes do gene *FGFR1OP2*, sendo quatro delas novas. Na população coreana não houve frequência do SNP rs859024. O SNP rs840869 não foi associado à reabsorção residual da crista. Neste estudo não foi avaliado o possível envolvimento da diversidade étnica nos SNPs do gene *FGFR1OP2/wit 3.0*. Este estudo não demonstrou SNPs associados à RRR na população coreana com relevância estatística. No entanto, um indivíduo portador do alelo ss518063493 enquadra-se no grupo ACP tipo IV. Embora isto não seja estatisticamente significativo, pode-se supor que indivíduos portadores deste alelo tenham um risco potencial de desenvolvimento de RRR. O paciente com o alelo ss518063493 pode estar associado a atrofia excessiva da mandíbula desdentada, enquanto os pacientes com o SNP rs840869 não estão associados a essa alteração (Kim *et al.*, 2012).

2.3.1.3. SNP rs2279351

Alzain *et al.* (2020) investigaram o papel dos SNPs do gene *FGFR1OP2* no desenvolvimento da RRR em indivíduos saudáveis. O estudo incluiu 192 indivíduos (RRR = 96; controles = 96) atendidos em ambulatórios da Faculdade de Odontologia da Universidade King Saud. Foi realizada a identificação dos SNPs rs2279351, rs78054962 e rs2306852, presentes na região promotora do gene *FGFR1OP2*. O SNP rs2279351 mostrou associação significativa com a RRR. Este alelo é altamente predisponente de RRR tendo uma influência dominante. Por outro lado, o SNP rs2279351, o alelo selvagem mostrou-se significativamente protetor contra o desenvolvimento de RRR. Mais ainda, os outros dois SNPs estudados, não mostraram uma

influência significativa no desenvolvimento da RRR. Deste modo, o gene *FGFR1OP2* que desempenha um papel no processo de cicatrização rápida de feridas na cavidade oral, pode estar envolvido no desenvolvimento de RRR, influenciando a taxa de reabsorção do maxilar (Alzain *et al.*, 2020).

2.3.2. Gene *HIF-1 α*

Após a extração do dente, os tecidos ósseos na crista residual ficam hipóxicos pela redução da carga mecânica desempenhada pelo ligamento periodontal. Os tecidos ósseos na crista residual enfrentam uma nova situação que requer produção glicolítica de ATP devido à hipóxia, que, do ponto de vista energético é muito pouco rentável. Portanto, é inevitável a formação de novos vasos sanguíneos e modo a aumentar o fornecimento de oxigênio ao tecido ósseo. Observa-se a atrofia por desuso quando o osso normalmente desenvolvido diminui de tamanho como resultado da reduzida carga mecânica. Esta carga está drasticamente diminuída como consequência da extração dentária, estando o padrão contínuo de reabsorção óssea provavelmente relacionado com esta alteração. O Fator indutor de hipóxia (HIF-1), um componente transcricional plexoide, desempenha um papel importante na homeostase sistêmica do oxigênio nas células dos mamíferos. Efeitos HIF-1 estão envolvidos na angiogênese, tônus vascular, homeostase epitelial e metabolismo da matriz extracelular, o que é muito crítico para o processo de cicatrização após a extração dos dentes. Um estudo recente sugere que uma diferença significativa na expressão do gene *HIF-1 α* pode ser responsável por uma taxa diferente de cicatrização na pele e feridas nas mucosas orais. Uma lesão na pele induz significativamente maior expressão do gene *HIF-1 α* e da sua via de sinalização do que uma lesão na língua, o que pode explicar parcialmente uma angiogênese mais robusta observada na pele *versus* mucosa oral (Chen *et al.*, 2012).

2.3.2.1. SNP rs11549467

Paek *et al.* (2015) examinaram a possível associação genética entre um SNP do gene *HIF-1 α* , conhecido por apresentar alta diversidade genética, e a RRR. Duzentos e dois indivíduos coreanos com mandíbula parcial ou completamente desdentada foram recrutados e a altura óssea mandibular desdentada foi avaliada. Por sequenciação do gene *HIF-1 α* foram identificadas quatro novas variantes, sendo o SNP rs11549467 associado a RRR. Este SNP aumenta a atividade do gene *HIF-1 α* , melhorando a angiogênese e aumentando a formação de

novos vasos sanguíneos. Assim, o SNP rs11549467 pode desempenhar um papel importante na recuperação do equilíbrio de remodelação óssea perturbado, levando a RRR (Paek *et al.*, 2015).

2.3.3. Gene *VEGF*

Durante o processo de homeostase, o osteócito funciona como um sinal biológico que regula vários outros mediadores. Entre estes mediadores, o HIF-1 é o principal regulador dos genes dependentes da concentração de oxigênio. Dos mais de 60 genes cuja expressão é regulada pelo HIF-1, o *VEGF* (fator de crescimento vascular endotelial) está envolvido na angiogênese e é um dos genes alvo da remodelação óssea (Lee *et al.*, 2004). O gene *VEGF* é importante para a reabsorção óssea osteoclástica e atua como um fator vital para a remodelação óssea normal. A reduzida pressão de oxigênio é o evento mais proeminente que se desenvolve após a diminuição da carga mecânica resultante da extração dentária. É conhecida a relação do *VEGF*, regulada pelo HIF-1 com a angiogênese e a redução óssea, onde ocorreu a mudança da pressão parcial de oxigênio (Ferrara *et al.*, 2003).

2.3.3.1. SNP rs1570360

Song e Lee (2014) estudaram a associação entre SNPs do gene *VEGF* e a RRR. Este estudo pesquisou três SNPs (rs1570360, rs25648 e rs3025039) do gene *VEGF*. Este estudo mostrou haver associação entre o SNP rs1570360 e a RRR (Song e Lee, 2014).

2.4. Genes envolvidos na resposta imune e ação antibacteriana

A tabela 2 apresenta os principais estudos que visaram relacionar a resposta imune e ação antibacteriana com o desenvolvimento de RRR.

Tabela nº 2. Investigações de genes envolvidos na resposta imune e ação antibacteriana e sua relação com a reabsorção da crista residual mandibular

ESTUDO	GENES	AMOSTRA	RRR	RESULTADOS	
AlSheikh <i>et al.</i> , 2020	King Saud University, College of Dentistry, Riyadh, Arábia Saudita	TNF- α , IL10, IL1RN TNFRSF11B e A NOD2, MMP1	192 sauditas (RRR = 96; controles = 96) (50.00 anos)	ACP	Gene <i>IL-10</i> (rs1800896e) Gene <i>NOD2</i> (rs5743289) mostraram associação significativa com RRR.
Sundar <i>et al.</i> , 2015	Meenakshi Ammal Dental College, Chennai, Tamil Nadu, Índia	MMP1	33 desdentados		Os pacientes com RRR exibiram mais alelo 2G, enquanto apenas 21,2% deles apresentaram alelo 1G.

2.4.1. Gene *IL-10* SNP rs1800896 e gene *NOD2* SNP rs5743289

AlSheikh *et al.* (2020) realizaram um estudo na Arábia Saudita que incluiu 192 indivíduos Sauditas. Foram incluídos casos desdentados mandibulares completos e parciais. Os SNPs analisados foram: *TNF- α* (rs1800629), *IL-10* (rs1800872 e rs1800896), *IL1RN* (rs419598), *TNFRSF11B* (rs11573847), *TNFRSF11A* (rs4485469), *NOD2* (rs5743289) e *MMP1* (rs1799750, rs554499 e rs5854). A frequência de distribuição dos SNPs rs1800629, rs1800872, rs419598, rs11573847, rs4485469, rs1799750, rs554499 e rs5854 não mostrou diferença estatisticamente significativa entre pacientes com RRR e os controlos saudáveis (AlSheikh *et al.*, 2020).

Dois SNPs do gene *IL-10* que codifica uma citocina anti-inflamatória altamente pleiotrópica produzida por vários tipos de células, foram investigados. Esta citocina também está implicada na resposta inflamatória, doenças auto-imunes e cancro (Mannino *et al.*, 2015). Alguns estudos relataram a associação destes dois SNPs com várias patologias. Os resultados de Mannino *et al.* (2015) mostraram que o SNP rs1800896 (-1082T>C) na região promotora do gene *IL-10* e uma mutação por transversão estão significativamente associados à RRR. O alelo T do tipo selvagem mostrou levar a quatro vezes maior predisposição para RRR do que o alelo C mutante (Sun *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2017).

O SNP rs5743289 no gene *NOD2* exibiu associação significativa com a RRR. É possível que o alelo T do SNP rs5743289 interrompa esta resposta e tenha influência na imunidade inata, que por sua vez, não é capaz de detectar o crescimento bacteriano intracelular e leva à ativação de mecanismos que influenciam a reabsorção óssea.

Os mecanismos pelos quais infeções bacterianas influenciam a RRR precisam de mais elucidação e esclarecimento. Para o SNP rs5743289, a frequência de genótipo GG de pacientes com RRR foi associado a um risco 13.8 vezes maior quando comparado ao do genótipo TC. A relação entre genótipo e características clínicas dos pacientes com RRR foram avaliadas, mas não foi possível determinar associação. O estudo relata polimorfismo em genes envolvidos na resposta imune e ação antibacteriana e sua associação com a RRR na população saudita. Dos dez locais polimórficos investigados em sete genes, dois SNPs foram significativamente associados à RRR: o SNP rs1800896 no gene *IL-10* e o SNP rs5743289 no gene *NOD2*. Isto confirma que a genética desempenha um papel na etiologia da RRR (AlSheikh *et al.*, 2020).

2.4.2. Gene *MMP-1*

En casos de indivíduos com dentes, a maioria das bactérias patogénicas reside nas bolsas periodontais, não invadindo o tecido periodontal. O sistema imunológico nunca é capaz de eliminar eficientemente o microorganismo. Essa situação única leva a uma inflamação crónica e à resposta contínua do hospedeiro, resultando na destruição do tecido (de Souza *et al.*, 2003; Izakovicova Holla *et al.*, 2004). As MMPs são secretadas por células inflamatórias em resposta a estímulos como lipopolissacarídeos e citocinas (Greenlee *et al.*, 2007). Sundar *et al.* (2015) desenharam um estudo para descobrir se o polimorfismo do gene *MMP-1* pode ser relacionado com a reabsorção da crista residual numa população completamente desdentada. Este estudo mostrou que 78% dos indivíduos analisados apresentavam o polimorfismo 2G e 22% eram polimorfismo 1G, o que pode estar associado à suscetibilidade para a doença. Mais ainda, este estudo mostrou que pacientes com reabsorção óssea alveolar exibiam mais o alelo 2G, enquanto apenas 21,2% deles apresentaram alelo 1G, associado à atrofia excessiva da mandíbula desdentada (Sundar *et al.*, 2015).

III. DISCUSSÃO

A reabsorção da crista residual da mandíbula nas suas fases mais graves merece tratamentos que visam restaurar as condições necessárias para a reabilitação protética, conforme proposto na classificação do ACP (McGamy e Skiba, 1999). Não existe um protocolo único para o tratamento das formas mais graves de RRR. Atualmente, o tratamento mais rápido é chamado de "preservação da crista alveolar", que é um método que pretende reduzir a reabsorção óssea indesejável após a extração do dente. Para tal, é feito um enxerto ósseo dentro do alvéolo que é coberto por uma membrana que tenta impedir a invasão dos tecidos moles durante o processo de cicatrização óssea (Kalsi *et al.*, 2019; Avila-Ortiz *et al.*, 2020). Outros tratamentos têm sido utilizados com relativo sucesso em fases posteriores, quando a RRR já se encontra estabelecida. A distração osteogénica é uma técnica amplamente utilizada que utiliza o conhecimento básico da biologia óssea para o crescimento de novos ossos. Nesta técnica, um segmento ósseo é fraturado na área onde é desejado o aumento da massa óssea e durante o processo de cicatrização do referido fragmento, este é esticado de forma controlada e constante, o que estimula a formação de novo osso na direção desejada (Guerrero *et al.*, 2016). A regeneração óssea guiada, enxertos em bloco, fatores de crescimento e outras técnicas foram já usadas com sucesso (Kalsi *et al.*, 2019). Todas as técnicas utilizadas requerem um ou mais atos cirúrgicos

com a consequente morbidade que isso implica, muitos deles requerem longos períodos pós-operatórios antes que o médico dentista possa reabilitar o paciente com uma prótese definitiva e todos implicam um aumento significativo nos custos do tratamento (Rachmiel *et al.*, 2017; Kalsi *et al.*, 2019; Avila-Ortiz *et al.*, 2020).

Atualmente, não é possível prever totalmente o comportamento da RRR, e portanto, os tratamentos disponíveis podem falhar ou ser deficientes ou, noutros casos, pode ocorrer tratamento excessivo.

Pensa-se que as diferenças observadas na ocorrência, gravidade e complicações resultantes da RRR devam ter uma base genética. Assim, distúrbios poligênicos, com pequenas contribuições de muitos genes e outros *loci* do genoma sugere suscetibilidade genética em indivíduos. Estas contribuições genéticas podem, na presença dos fatores ambientais, ser a razão da grande variabilidade observada na extensão e gravidade da RRR (Alzain *et al.*, 2020).

Até agora, há ainda poucos trabalhos sobre a relação de genes com a gravidade da RRR. A pesquisa efetuada neste trabalho encontrou investigações onde foi estudada a relação da RRR com genes envolvidos no processo de cicatrização e remodelação óssea e outros estudos focados na relação com genes envolvidos na resposta imune e ação antibacteriana. Na grande maioria destes estudos foi possível determinar a relação de determinados SNPs com a severidade da RRR (Suwanwela *et al.*, 2011; Song e Lee, 2014; Paek *et al.*, 2015; AlSheikh *et al.*, 2020; Alzain *et al.*, 2020). Os métodos utilizados nestes estudos foram muito semelhantes, no entanto estes estudos apresentam limitações devido ao tamanho das amostras analisadas e por terem sido feitos em populações específicas, podendo ser não conclusivos para outra população.

Em relação aos genes envolvidos no processo de cicatrização e remodelação óssea, o gene *FGFR1OP2/wit3.0* é, até agora, o mais estudado, tendo sido identificados três SNPs relacionados com a RRR (Suwanwela *et al.*, 2011; Kim *et al.*, 2012; Alzain *et al.*, 2020). O gene *HIF-1* e o gene *VEGF*, envolvidos na remodelação óssea e na reabsorção óssea osteoclástica, também foram objeto de estudo. Nestes dois genes foram encontrados SNPs presentes em pacientes com reabsorções ósseas classe IV (Song e Lee, 2014; Paek *et al.*, 2015).

AlSheikh *et al.* (2020) realizaram um amplo estudo onde tentaram relacionar genes envolvidos

na resposta imune e ação antibacteriana com a RRR. Nesse estudo foram analisados sete genes (*TNF- α* , *IL-10*, *IL1RN*, *TNFRSF11B*, *TNFRSF11A*, *NOD2* e *MMP1*), e apenas dois mostraram relação com a RRR (AlSheikh *et al.*, 2020). Greenlee *et al.* (2007) tentaram descobrir se o polimorfismo do gene *MMP-1* pode ser relacionado com a RRR numa população completamente desdentada. O alelo 2G estava presente com maior frequência nos pacientes com reabsorção óssea alveolar, enquanto que apenas 21.2% desses indivíduos apresentavam o alelo 1G, associado à atrofia excessiva da mandíbula desdentada (Greenlee *et al.*, 2007).

IV. CONCLUSÃO

A medicina dentária voltou o seu interesse para o estudo e entendimento da biologia óssea, a resposta dos tecidos moles a diferentes situações e a influência da genética e outros fatores locais e sistêmicos na progressão de doenças orais. Esta expansão do conhecimento nessas áreas leva à exploração de novas fronteiras, com impacto na terapêutica, a fim de manter e melhorar a qualidade de vida do paciente.

A reabilitação funcional e estética da cavidade oral passa, sem exceção, pela reabilitação protética das estruturas dentárias e conseqüente restauração e manutenção de funções como a correta mastigação dos alimentos. A grande variabilidade dos processos de reabsorção da crista residual da mandíbula representa um desafio para o médico dentista e, nos casos mais graves, pode envolver a realização de procedimentos cirúrgicos invasivos para tentar restabelecer a função e adaptar adequadamente uma prótese. A colocação de implantes dentários e enxertos ósseos pode ser necessária e a possibilidade de complicações como lesão neurológica ou fratura patológica da mandíbula aumenta.

O estudo molecular e a variabilidade dos genes envolvidos nos processos fisiopatológicos que ocorrem na RRR abrem uma porta para expandir o conhecimento desta patologia e levanta novas questões sobre as possibilidades de sua aplicação clínica no diagnóstico, prognóstico e plano de tratamento. Áreas de estudo, como a imuno-genética ou engenharia genética, podem no futuro fornecer respostas e alterar o modo como estes pacientes são tratados, da mesma forma que já acontece noutras áreas da ciência médica. Mas, primeiro, é necessário realizar novos estudos e com maior amostragem que possam reafirmar ou negar o que foi proposto até agora.

V. BIBLIOGRAFIA

- AlSheikh, H. Al *et al.* (2020). Two novel SNPs in genes involved in immune response and their association with mandibular residual ridge resorption. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 27(3), pp. 846-852.
- Alzain, S. *et al.* (2020). Significant association of a single nucleotide polymorphism in the upstream region of FGFR1OP2/wit3.0 gene with residual ridge resorption of mandible in Saudis. *Biocell*, 44(1), pp. 55-62.
- Araújo M., Linder E., Wennström J. L. J. (2008). The influence of bio-oss collagen on healing of an extraction socket: an experimental study in the dog. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 28(2), pp. 123-35.
- Atwood, D. A. (1971). Reduction of residual ridges: A major oral disease entity. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 26(3), pp. 266-279.
- Atwood, D. A. (1979). Bone loss of edentulous alveolar ridges. *Journal of Periodontology*, 50(4s), pp. 11-21.
- Avila-Ortiz, G. *et al.* (2020). Efficacy of Alveolar Ridge Preservation: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Dental Research*, 99(4), pp. 402-409.
- Blahout R., Hienz S., Solar P., Matejka M. (2007). Quantification of bone resorption in the interforaminal region of the atrophic mandible. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 22, pp. 609-615.
- Botticelli, D., Berglundh, T. e Lindhe, J. (2004). Hard-tissue alterations following immediate implant placement in extraction sites. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(10), pp. 820-828.
- Cawood, J. I. e Howell, R. A. (1988). A classification of the edentulous jaws. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 17(4), pp. 232-236.
- Chappuis, V. *et al.* (2013). Ridge alterations post-extraction in the esthetic zone: A 3D analysis with CBCT. *Journal of Dental Research*, 92(12), pp. 195S.
- Chen, L., Gajendrareddy, P. K. e Dipietro, L. A. (2012). Differential expression of HIF-1 α in skin and mucosal wounds. *Journal of Dental Research*, 91(9), pp. 871-876.
- Darby, I. e Chen, S. T. B. D. (2009). Ridge preservation techniques for implant therapy. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 24, pp. 260-271.
- De Souza, A. P. *et al.* (2003). MMP-1 promoter polymorphism: association with chronic periodontitis severity in a Brazilian population. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(2), pp. 154-158.
- Ferrara, N., Gerber, H. P. e LeCouter, J. (2003). The biology of VEGF and its receptors. *Nature Medicine*, 9(6), pp. 669-676.
- Greenlee, K. J., Werb, Z. e Kheradmand, F. (2007). Matrix metalloproteinases in lung: Multiple, multifarious, and multifaceted. *Physiological Reviews*, pp. 69-98.
- Guerrero, C. A., Contasti-Bocco, G. I. e Rodriguez, A. M. (2016). Mandibular Intraoral Distraction Osteogenesis. *Orthognathic Surgery*, pp. 701-712.

- Hämmerle, C. H. F., Araújo, M. G. e Simion, M. (2012). Evidence-based knowledge on the biology and treatment of extraction sockets. *Clinical Oral Implants Research*, 23(Suppl 5), pp. 80-82.
- Horváth, A. *et al.* (2013). Alveolar ridge preservation. A systematic review. *Clinical Oral Investigations*, 17(2), pp. 341-363.
- Izakovicova Holla, L. *et al.* (2004). Genetic variations in the matrix metalloproteinase-1 promoter and risk of susceptibility and/or severity of chronic periodontitis in the Czech population. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(8), pp. 685-690.
- Jahangiri, L., Devlin, H. e Ting, K. (1995). Current perspectives in residual ridge remodeling and its clinical implications : A review. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 80(2), pp. 224-237.
- Jung, R. E. *et al.* (2013). Radiographic evaluation of different techniques for ridge preservation after tooth extraction: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(1), pp. 90-98.
- Kalsi, A. S., Kalsi, J. S. e Bassi, S. (2019). Alveolar ridge preservation: why, when and how. *British Dental Journal*, 227(4), pp. 264-274.
- Kim, J. H. *et al.* (2012). Association between FGFR1OP2/wit3.0 polymorphisms and residual ridge resorption of mandible in Korean population. *PLoS ONE*, 7(8), pp. 1-7.
- Lee, J. W. *et al.* (2004). Hypoxia-inducible factor (HIF-1) α : Its protein stability and biological functions. *Experimental and Molecular Medicine*, 36(1), pp. 1-12.
- Lin, A. *et al.* (2010). Small cytoskeleton-associated molecule, fibroblast growth factor receptor 1 oncogene partner 2/wound inducible transcript-3.0 (FGFR1OP2/wit3.0), facilitates fibroblast-driven wound closure. *American Journal of Pathology*, 176(1), pp. 108-121.
- Mannino, M. H. *et al.* (2015). The paradoxical role of IL-10 in immunity and cancer. *Cancer Letters*, 367(2), pp. 103-107.
- McGarry, T. J. *et al.* (1999). Classification system for complete edentulism. The American College of Prosthodontics. *Journal of Prosthodontics*, 8(1), pp. 27-39.
- Morjaria, K. R., Wilson, R. e Palmer, R. M. (2014). Bone healing after tooth extraction with or without an intervention: A systematic review of randomized controlled trials. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 16(1), pp. 1-20.
- Paek, J. *et al.* (2015). Single nucleotide polymorphisms in HIF-1 α gene and Residual Ridge Resorption (RRR) of mandible in korean population. *Gene Expression*, 16(3), pp. 137-144.
- Pietrokovski, J. (1975). The bony residual ridge in man. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 34(4), pp. 456-462.
- Rachmiel, A. *et al.* (2017). Vertical alveolar distraction osteogenesis of the atrophic posterior mandible before dental implant insertion. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 75(6), pp. 1164-1175.
- Rudolf M S Blahout 1, Stefan Hienz, Peter Solar, Michael H Matejka, C. W. U. (2007). Quantification of bone resorption in the interforaminal region of the atrophic mandible. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 22, pp. 609-615.

- Shaw, G. (2013). Polymorphism and single nucleotide polymorphisms (SNPs). *BJU International*, 112(5), pp. 664-665.
- Singh, O. *et al.* (2016). Residual ridge resorption: A major oral disease entity in relation to bone density. *Indian Journal of Oral Sciences*, 7(1), pp. 3.
- Song, J.-H. e Lee, J.-H. (2014). Single nucleotide polymorphisms and haplotypes in vascular endothelial growth factor gene and residual ridge resorption of mandible in Korean population. *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*, 05(01), pp. 39-43.
- Springe, B. *et al.* (2014). Bone Mineral Density and Mandibular Residual Ridge Resorption. *The International Journal of Prosthodontics*, 27(3), pp. 270–276.
- Sun, J. M. *et al.* (2013). Interleukin 10 rs1800872 T>G polymorphism was associated with an increased risk of esophageal cancer in a chinese population. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. Asian Pacific Organization for Cancer Prevention, 14(6), pp. 3443–3447.
- Sundar, S. S., Jayesh, S. R. e Hussain, S. (2015). Association of matrix metalloproteinase 1 gene promoter mutation and residual ridge resorption in edentulous patients of South Indian origin. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 7(6), pp. S652–S655.
- Suwanwela, J. *et al.* (2011). A genetic association study of single nucleotide polymorphisms in FGFR1OP2/wit3.0 and long-term atrophy of edentulous mandible. *PLoS ONE*, 6(1).
- Tan, W. L. *et al.* (2012). A systematic review of post-extractonal alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans. *Clinical Oral Implants Research*. Clin Oral Implants Res, pp. 1–21.
- Zaidi, M. *et al.* (2018). Regulation of skeletal homeostasis. *Endocrine Reviews*, 39(5), pp. 701–718.
- Zhang, Y. *et al.* (2017). The effects of tumor necrosis factor- α (TNF- α) rs1800629 and rs361525 polymorphisms on sepsis risk. *Oncotarget*. Impact Journals LLC, 8(67), pp. 111456–111469.
- Zmysłowska, E., Ledzion, S. e Jędrzejewski, K. (2007). Factors affecting mandibular residual ridge resorption in edentulous patients: A preliminary report. *Folia Morphologica*, 66(4), pp. 346–352.