

Reda EL JANATI IDRISI

Causas geneticas de ma oclusao

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências de Saúde

2019

Reda EL JANATI IDRISI

Causas geneticas de ma oclusao

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências de Saúde

2019

Reda EL JANATI IDRISSE

Causas genéticas de má oclusão

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

Reda EL JANATI IDRISSE

RESUMO

Os casos de má oclusão afetam indivíduos em todo o mundo, resultando em comprometimento da função e estética.

Compreendendo os fatores etiológicos que contribuem para a variação na morfologia dentofacial associado a más oclusões é a chave para desenvolver novas abordagens de tratamento.

Os avanços na fenotipagem dentofacial, que é a caracterização abrangente da variação de tecidos moles e duros no complexo craniofacial, juntamente com a aquisição de dados genômicos em larga escala, começaram a desvendar os mecanismos genéticos subjacentes à variação facial. O conhecimento sobre a genética da má oclusão humana é limitado, embora os resultados alcançados até ao momento sejam encorajadores, com oportunidades promissoras para pesquisas futuras.

Este trabalho teve como objetivo fazer uma revisão narrativa bibliográfica das causas genéticas da má oclusão. A pesquisa foi realizada nas plataformas Pubmed, Medline, Scielo e Google academic e foram utilizadas as palavras-chave “genética” e “má oclusão”.

Este trabalho resume as variações dentofaciais mais comuns associadas a más oclusões e faz uma revisão do conhecimento atual do papel dos genes no seu desenvolvimento.

Por fim, este trabalho descreverá maneiras de avançar na pesquisa de más oclusões, seguindo exemplos dos campos em expansão da medicina genômica e fenômica, que visam melhores resultados para os pacientes.

Palavras-chave: Má oclusão, Genética, Genes, Fenótipo, Genótipo, Hereditariedade, Tratamento

ABSTRACT

Malocclusions affect individuals worldwide, resulting in compromised function and aesthetics.

Understanding the etiological factors contributing to the variation in dentofacial morphology associated with malocclusions is the key to develop novel treatment approaches.

Advances in dentofacial phenotyping, which is the comprehensive characterization of hard and soft tissue variation in the craniofacial complex, together with the acquisition of large-scale genomic data have started to unravel genetic mechanisms underlying facial variation. Knowledge on the genetics of human malocclusion is limited even though results attained thus far are encouraging, with promising opportunities for future research.

This work aimed to make a bibliographic narrative review of the genetic causes of malocclusion. Research was carried out in Pubmed, Medline, Scielo and Google academic platforms and the keywords “genetics” and “malocclusion” were used.

This work summarizes the most common dentofacial variations associated with malocclusions and reviews the current knowledge of the roles of genes in the development of malocclusions.

Lastly, this work will describe ways to advance malocclusion research, following examples from the expanding fields of phenomics and genomic medicine, which aim to better patient outcomes.

Keywords: Malocclusion, Genetics, Genes, Phenotype, Genotype, Heredity, Treatment

REMERCIEMENTS

J'aimerais tout d'abord remercier mes parents, sans qui rien de tout cela n'aurait pu arriver. Vous m'avez toujours soutenu, du début à la fin. J'aimerais donc vous dire « Merci » pour m'avoir donné la possibilité d'obtenir ce diplôme et je sais qu'avec vous à mes côtés, rien ne sera jamais impossible.

Sans oublier mes frères et ma sœur, qui ont su me remotiver dans les moments difficiles et me soutenir depuis le premier jour, en étant pourtant chacun à des milliers de km les uns des autres.

Je souhaiterais aussi remercier mon orientatrice, Ines, pour toute l'aide qu'elle a pu m'apporter, sans votre aide je n'aurais pas pu aboutir à ce travail. Merci pour votre professionnalisme, votre gentillesse et votre aide à tout moment.

Merci à mes frérots Diafara et Wassim à qui je souhaite beaucoup de réussite et qui m'ont toujours soutenu.

Merci aussi à mon binôme, Douglas, avec qui nous avons fait du bon travail pendant ces 2 années de clinique. Ainsi qu'à notre box voisin, Elias et Mehdi qui auront fait de ces cliniques un environnement amical et heureux.

Sans oublier Nino Brown qui aura fait que ses années soient passées plus rapidement que prévue grâce à sa compagnie, nos fous rires ainsi que toutes nos péripéties. Et pour finir ce voyage qui nous aura encore plus soudé.

Merci aussi à Adnan qui m'aura aidé tout au long de ce cursus notamment grâce à tout son matériel, tous ses conseils de révision mais aussi un compagnon de gym fidèle.

J'aimerais remercier aussi Kakashi Sensei, ainsi que Bob et Sully pour leur soutien et leur aide quotidienne pour arriver au bout de ces 5 années.

J'aimerais enfin remercier la team ftor, team que je n'aurais pas pensé trouver en arrivant ici, une bonne équipe qui a fait passer tous les ftor ainsi que des soirées comme si on était à la maison, donc merci à vous tous et en espérant garder cette entente même loin les uns des autres.

ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO	1
I.1. Materiais e Métodos	2
II. DESENVOLVIMENTO	2
II.1. MÁ OCLUSÃO	2
II.1.1. Classe I	3
II.1.2. Classe II	3
II.1.3. Classe III	3
II.2. GENÉTICA DA MÁ OCLUSÃO	4
II.2.1. Má oclusão Classe I	5
II.2.2. Má oclusão Classe II divisão 1	5
II.2.3. Má oclusão Classe II divisão 2	7
II.2.4. Má oclusão Classe III	7
II.2.5. Má oclusão associada a síndromes genéticos	8
II.2.5.a. Malformação associada com deficiência mandibular	9
II.2.5.b. Malformação associada a prognatologia mandibular	9
II.2.5.c. Malformação associada a problemas de altura facial	10
II.2.5.d. Malformação associada a assimetria facial	10
II.3. TRATAMENTO	11
II.3.1. Implicações clínicas	11
II.3.2. A ortodontia personalizada	11
III. DISCUSSÃO	12
IV. CONCLUSÃO	14
V. BIBLIOGRAFIA	15

I. INTRODUÇÃO

Ray e Stewart (1981), médicos geneticistas, determinaram a má oclusão como o desvio hereditário mais comum em odontologia, seguido pela doença periodontal e cárie dentária.

Em 1836, Frederick Kussel relatou que a má oclusão, tanto esquelética como dentária, pode ser transmitida de geração em geração. De acordo com este investigador, cerca de 10% de todas as más oclusões são causadas por alterações cromossômicas (Robbins, 2007).

O termo "oclusão" refere-se à relação dos dentes entre si quando as mandíbulas estão fechadas. Considera-se uma relação normal entre os dentes quando os dentes superiores mordem ligeiramente na frente e acima dos inferiores, devendo também existir uma boa engrenagem e uma relação muito precisa entre os dentes posteriores dos dois arcos, isto é, não deve haver grandes espaços, rotações de dentes ou dentes sobrepostos (Johal, 2007)(Lee, 2009). Este arranjo ideal dos dentes geralmente fornece o melhor equilíbrio entre estética e função para a dentição. Quando esta relação não está presente e há mau posicionamento dos dentes, chama-se "má oclusão" (Robbins, 2007).

Uma oclusão nunca é "perfeita". Embora se tente alcançar uma relação que possa ser descrita como boa, excelente, ótima, ideal, estética ou funcional, há vários fatores que influenciam os resultados ortodônticos, de modo que não podemos afirmar que alcançamos a "perfeição" (Normando, 2011).

Má oclusão pode ser definida como um desvio significativo da oclusão "normal". Vários componentes estão envolvidos na oclusão, sendo os mais importantes: o tamanho da maxila, o tamanho da mandíbula, o tamanho e forma dos dentes, o número de dentes e os tecidos moles (Zebrick, 2014)(Huh, 2013).

A oclusão "normal" é arbitrária, mas é geralmente aceita como sendo Classe I molar com bom alinhamento dos dentes, mesmo que por vezes esta classe possa ser considerada como má oclusão. No entanto, isto só surge em 30-40% da população (Smith, 1977).

Muitos síndromes genéticos têm repercussão no desenvolvimento do complexo craniofacial sendo responsáveis por associada má oclusão (Smith, 1977).

A compreensão da importância da componente genética pode melhorar o nosso conhecimento sobre a etiologia destas anomalias, facilitar o diagnóstico e ao mesmo tempo ajudar na escolha acertada do plano de tratamento.

I.1. Materiais e Métodos

Recorreu-se a artigos científicos indexados em bases de dados como *PubMed*, *Medline*, *Google Scholar*, *Science Direct* para fazer uma revisão narrativa. As palavras chave utilizadas foram: "genetics", "malocclusion", "heredity", "orthodontics", adicionando-se filtros como "full text available". Os critérios de inclusão foram os seguintes: consideraram-se os artigos escritos em francês, português ou inglês e de acesso livre. Os critérios de exclusão foram os seguintes: artigos com abordagens menos pertinentes para o trabalho. Foram no final selecionados 48 artigos, livros e páginas na internet com informação considerada relevante para o desenvolvimento da tese.

II. DESENVOLVIMENTO

II.1. MÁ OCLUSÃO

As más oclusões podem ser definidas como um desvio significativo do que é considerado como uma oclusão ideal ou normal. Trata-se de uma manifestação de interação ambiental e genética no desenvolvimento do complexo craniofacial (Mossey, 2006).

Os fatores ambientais já identificados como contribuindo para a má oclusão incluem trauma, desequilíbrios hormonais, disfunção muscular, má nutrição, doenças da glândula pituitária, hábitos de postura mandibular, presença de cáries, perda prematura de dentes decíduos, história de hábitos prolongados de sucção ou de língua, respiração oral, amígdalas aumentadas, deglutição atípica e baixo nível socioeconómico (Proffit et al., 2007).

Edward H Angle classificou a má oclusão em três tipos com base na suposição de que a posição do primeiro molar e do canino superiores era estável na maxila e dentes correspondentes inferiores mostravam desvios nas posições ântero-posteriores. Com base nesta suposição, este autor classificou-as em má oclusão de classe I, classe II e classe III (Proffit et al., 2007).

II.1.1. Classe I

Nas más oclusões de Classe I a cúspide méso-vestibular do primeiro molar permanente superior oclui no sulco vestibular do primeiro molar permanente mandibular (Angle, 1900).

A maioria destes casos enquadra-se numa de duas categorias. A primeira destas categorias envolve as anomalias locais que englobam aglomeração dos incisivos superiores e/ou inferiores; inclinação labial dos dentes anteriores superiores; mordida cruzada anterior; mordida cruzada posterior; anormalidades locais devido à perda prematura de molares decíduos. A segunda categoria diz respeito a má relação vertical que engloba overbite excessivo (mordida profunda) ou overbite deficiente (mordida aberta).

II.1.2. Classe II

Nesta classe a cúspide distobucal do primeiro molar permanente superior oclui no sulco vestibular do primeiro molar permanente inferior (Angle, 1900).

A má oclusão de Classe II encontra-se subdividida em:

-Classe II, divisão 1 - geralmente caracterizada por: proclinação dos incisivos superiores; overjet aumentado; lábio superior curto e falha da vedação labial anterior; arco superior em forma de V; queixo mandibular e subdesenvolvido deficiente.

-Classe II, divisão 2 - geralmente caracterizada por: inclinação lingual dos incisivos centrais superiores, podendo ser sobreposta pelos incisivos laterais superiores; arco maxilar amplo; overbite profundo com os incisivos maxilares e mandibulares na supra-oclusão aparente; comprimento normal do lábio superior em contacto com o lábio inferior; a mandíbula é frequentemente de bom tamanho. Esta má oclusão caracteriza-se pela presença de um osso basal mandibular bem desenvolvido, queixo proeminente, diminuição da altura facial inferior com rotação anterior da mandíbula e menor tamanho do dente mesiodistal.

II.1.3. Classe III

Nesta última classe de má oclusão a cúspide méso-vestibular do primeiro molar superior oclui no sulco disto-vestibular do primeiro molar inferior (Angle, 1900).

Trata-se de uma má-oclusão caracterizada pela combinação de vários fatores que podem incluir: prognatismo mandibular, retrusão maxilar, incisivos superiores protruídos, incisivos inferiores

retruídos, mordida cruzada anterior, altura facial alterada, base do crânio encurtada, fossa mandibular anteriorizada (Theodoro, 1999).

A condição oclusal ideal mostra um crescimento proporcional entre a base do crânio, a maxila e a mandíbula, e envolve a relação harmoniosa entre as bases esqueléticas e os tecidos moles (perioral-musculatura, lábios e língua) (Theodoro, 1999).

II.2. GENÉTICA DA MÁ OCLUSÃO

Em teoria, são indicativas de envolvimento de fatores genéticos na má oclusão, a herança de desproporção entre o tamanho dos dentes e as mandíbulas que levam a apinhamento ou espaçamento, ou a herança de desproporção na posição, tamanho ou formato da mandíbula e maxila. No entanto, as influências genéticas para cada uma destas características só muito raramente são devidas a um único gene. Não é normalmente uma herança simples sendo geralmente, em vez disso, uma herança poligénica com probabilidade de influência ambiental (Lauweryns, 1993).

Estudos com gémeos mostraram que a hereditariedade desempenha um papel significativo na determinação de características como tamanho do dente, largura e comprimento da arcada dentária, altura do palato, apinhamento e espaçamento dos dentes e grau de sobremordida (Lundstrom, 1949). Um estudo cefalométrico de trigêmeos mostrou que a morfologia de um osso individual está sob forte controlo genético (Klein e Palmer, 1938). No entanto, o meio ambiente desempenha um papel importante na determinação de como vários elementos ósseos são combinados de modo a obter um esqueleto craniofacial harmonioso ou não.

Os fatores genéticos que desempenham um papel predominante na etiologia da má oclusão foram desvendados tendo por base estudos de populações, especialmente de famílias e gémeos.

Uma revisão de literatura realizada por Lauweryns em 1993 concluiu que 40% das variações dentárias e esqueléticas que levam a má oclusão podem ser atribuídas a fatores genéticos (Lauweryns, 1993).

Em 2001, Hughes e Townsend quantificaram a extensão da variação em diferentes características oclusais, como espaçamento interdentário, overbite, overjet e arcos entre gémeos australianos. Estes autores observaram uma contribuição genética moderada a relativamente alta para a variação observada (Hughes e Townsend, 2001).

Ting Wong et al. (2011) sugeriram associação dos genes EDA e XEDAR com o apinhamento dentário presente em pacientes de Classe I, tendo identificado 5 polimorfismos de um único nucleótido significativamente diferentes relativamente ao grupo controlo numa população de Hong Kong.

Os genes EDA e XEDAR foram significativamente associados a aglomeração. Ambos os genes codificam fatores de necrose tumoral, sendo membros da família dos recetores destes fatores (Ting et al., 2011). Os fatores de necrose tumoral participam na apoptose, inflamação, e várias outras funções. A via de sinalização da EDA mostrou um papel morfogenético nos dentes e noutros órgãos ectodérmicos (Ting et al., 2011). Mutações no gene EDA causam displasia ectodérmica hipohidrótica em cobaias e em humanos (Ting et al., 2011). Esta condição apresenta defeitos em vários órgãos ectodérmicos, como dentes, cabelos e glândulas sudoríparas (Ting et al., 2011).

Yamaguchi et al. (2005) estudaram a associação entre a mutação Pro561Thr do recetor da hormona de crescimento (GHR) e a alteração do comprimento da mandíbula. Neste estudo observou-se que indivíduos sem este alelo apresentavam um comprimento de ramo mandibular significativamente maior do que os que tinham este alelo. A altura média do ramo mandibular nos indivíduos que possuíam este alelo era 4,65 mm menor do que a média daqueles sem este alelo (Yamaguchi et al., 2005).

II.2.1. Má oclusão Classe I

Na má oclusão de Classe I, um polimorfismo de um único nucleótido (rs6504340) presente no cluster HOXB foi associado ao atraso na erupção dentária e a irregularidades de oclusão (Pillas et al., 2010). Além disso, associações significativas entre os genes EDA (rs3764746 e rs3795170), XEDAR (rs372024) e BMP2 (rs1005464) foram relatados em indivíduos chineses com má oclusão de classe I (Ting et al., 2011).

II.2.2. Má oclusão Classe II divisão 1

A má oclusão esquelética de Classe II, divisão 1 ou 2, é caracterizada por retrusão mandibular, protrusão maxilar ou combinação de ambos (Mossey P.1999). Os pacientes Classe II, divisão 1, também podem apresentar inclinação anterior para cima ou para baixo da maxila, ângulo do plano mandibular acentuado com ou sem aumento da altura da face e alta prevalência de deficiência transversa da maxila (Ionescu, 2008). Os incisivos superiores foram relatados como

normais ou procriado, e os incisivos inferiores podem estar normais, procline, ou mesmo em uma posição retroinclinada (Proffit et al., 2013).

Embora diversos estudos tenham apoiado o conceito de herança poligênica para a má oclusão esquelética da Classe II, também foi descrito que o ambiente desempenha um papel importante nesta má oclusão (Smith e Bailit, 1977). Ações adversas, como sucção digital, incompetência labial, língua protuberante e obstrução nasal das vias aéreas também têm sido associadas à indução de rotação horária da mandíbula e ao crescimento excessivo do processo alveolar maxilar nestes pacientes (Chou et al., 2011)(Padure, 2012).

Um pequeno estudo de famílias colombianas com hipoplasia mandibular sugeriu um gene candidato possivelmente envolvido nesta discrepância no tamanho da mandíbula (Gutierrez et al., 2010). O gene NOGGIN humano codifica uma proteína morfogénica que atua como modulador do osso, sendo essencial para vários eventos do desenvolvimento mandibular (Gutierrez et al., 2010). Este estudo mostrou que todos os indivíduos afetados com hipoplasia mandibular eram homozigóticos para o alelo do polimorfismo rs1348322 no gene NOG (Gutierrez et al., 2010).

Outro grupo de genes que merece atenção é a família SNAIL de fatores de transcrição do tipo zinc-finger. Estes genes codificam proteínas envolvidas na transição epitelial para mesenquimal, contribuindo para a formação do mesoderma e da crista neural (Nieto, 2002). A deleção específica dos genes SNAIL demonstrou causar lesões craniofaciais em cobaias, como fenda palatina e deficiência mandibular, indicando que os genes SNAIL podem regular o maior e menor crescimento da mandíbula. Recentemente, Fontoura et al. (2015) genotiparam indivíduos com má oclusão de Classe II esquelética tendo encontrado 198 polimorfismos de nucleótido simples em 71 genes e loci envolvidos na formação craniofacial. Estes investigadores associaram o gene FGFR2 a risco aumentado de má oclusão Classe II quando comparada ao grupo controlo (Classe I), enquanto o gene EDN1 foi relacionado com risco reduzido deste tipo de má oclusão (Fontoura et al., 2015).

Moreno et al. (2014) identificou sete componentes da classe II responsável por 81% da variação, representando variação na rotação mandibular, angulação do incisivo superior e comprimento mandibular. Neste estudo foram identificados cinco tipos distintos de fenótipos de classe II. Este estudo, embora descritivo, fornece uma evidência importante das diferentes variações das

características da Classe II, o que indica uma participação significativa da interação do genótipo e ambiente na regulação das más oclusões esqueléticas de Classe II (Moreno et al., 2014).

II.2.3. Má oclusão Classe II divisão 2

Tal como a divisão 1, a má oclusão de Classe II, divisão 2 tem herança poligénica. Este tipo de má oclusão é relativamente raro representando 2,3 a 5% de todas as más oclusões (Proffit, 2013).

Estudos de gémeos idênticos demonstraram 100% de concordância para a má oclusão de Classe II, divisão 2 (Ast et al., 1965). Um estudo clínico e cefalométrico demonstrou haver herança autossómica dominante com penetrância completa e expressividade variável (Mossey, 1999).

Foi identificado um leve impacto do gene PAX9 no desenvolvimento deste tipo de má oclusão associado com hipodontia, e também do gene RUNX2 embora este não associado com hipodontia (Markovic, 1992). Neubuser et al. (1995) descobriram que o fator de transcrição PAX9 está associado a anomalias de deslocamento dentário, como caninos deslocados palaticamente e transposição canina.

O crescimento esquelético é mantido por um equilíbrio entre células que reabsorvem osso (osteoclastos) e células que formam osso (osteoblastos) (Clarke, 2008). Investigações recentes identificaram membros da família do fator de necrose tumoral (TNF- α) e seus recetores, como reguladores essenciais da osteoclastogénese (Horowitz et al., 2001).

II.2.4 Má oclusão Classe III

A natureza familiar do prognatismo mandibular foi relatada pela primeira vez por Strohmayer em 1937. Em 1993, Wolff et al. observaram esta característica na análise do pedigree da família Habsburg. Este prognatismo mandibular foi observado nas famílias reais europeias ao longo de várias gerações (Wolff et al., 1993).

McNamara e Carlson (1984) levantaram a hipótese de a má oclusão de classe III poder ser provocada pela herança de genes que predisõem a este fenótipo.

Rabie et al. (2000) indicaram que o posicionamento anterior da mandíbula desencadeou a expressão dos genes *Ihh* e *Pthlh*, que codificam proteínas envolvidas na diferenciação e

proliferação de células mesenquimais, respetivamente. Estas proteínas atuam como mediadores da mecanotransdução, acelerando o crescimento da cartilagem (Rabie et al., 2000).

Um modo de herança autossómico dominante foi observado em dois estudos independentes do fenótipo Classe III. A família dos genes Hox desempenha um papel definitivo na padronização das regiões do rombencéfalo e do ramo da cabeça em desenvolvimento, incluindo estruturas derivadas do segundo arco branquial. A região genómica HOX contém vários genes numa porção de DNA de 160 Kb, incluindo os genes Hoxc4, Hoxc5, Hoxc6, Hoxc8, Hoxc9, Hoxc10, Hoxc11, Hoxc12 e Hoxc1346 (Proffit et al., 2007).

O gene COL2A1, localizado no cromossoma 12 (q13.11-q13.2), codifica a cadeia α -1 do colágeno tipo II presente na cartilagem.

Mais ainda, o gene EPB41 também foi associado ao prognatismo mandibular (Desh, 2014)(Guan, 2015). Este gene codifica um componente estrutural importante da membrana esquelética dos glóbulos vermelhos que garante a integridade estrutural do centróssoma e do fuso mitótico, desempenhando um papel na divisão celular (Xue et al., 2010)(Perillo, 2015).

Existe grande heterogeneidade nos fatores genéticos envolvidos no desenvolvimento da má oclusão de classe III. Em certas famílias é determinada por influência monogénica (geralmente autossómica dominante com penetrância incompleta e expressividade variável) enquanto noutras é uma herança multifatorial (Nikopensius, 2013).

II.2.5. Má oclusão associada a síndromes genéticas

Em alguns casos, a má oclusão com grave alteração esquelética pode estar associada a uma síndrome genética. É sabido que algumas síndromes genéticas influenciam o desenvolvimento craniofacial.

As aberrações cromossómicas, deficiências, transposições, quebras, deleções ou ampliações génicas levam geralmente ao desenvolvimento anormal do primeiro arco branquial, que dá origem a micrognatia, maloclusões, assimetria facial, fissuras faciais e orais, oligodontia e outras desordens dentofaciais, acompanhadas por diferentes tipos de deformações e deficiências noutras partes do corpo (Cohen et al., 1980).

II.2.5.a. Malformação associada com deficiência mandibular

- Complexo Robin: A sequência de Pierre Robin é um distúrbio etiologicamente heterogêneo com herança autossômica recessiva. Existe também uma forma ligada ao X.
- Síndrome de Treacher Collins: Trata-se de um distúrbio monogénico com herança autossômica dominante, causado por mutação no gene da treacle (*TCOF1*). Esta alteração afeta o desenvolvimento craniofacial, que se expressa como micrognatia, ossos zigomáticos hipoplásicos e, frequentemente, fenda palatina.
- Síndrome de Goldenhar: Esta síndrome está associada ao desenvolvimento anómalo do primeiro e segundo arco branquial. Pensa-se ter origem multifatorial, sendo um dos componentes genético, o que permite explicar certos padrões familiares. Caracteriza-se pelo desenvolvimento incompleto da orelha, nariz, palato mole, lábio e mandíbula num dos lados do corpo (Touliatou, 2006).
- Síndrome de Hallermann-Streiff: É um distúrbio congénito associado a mutações no gene *GJAI*. Afeta o crescimento, o desenvolvimento craniano, o crescimento de pelo e o desenvolvimento dentário. Os pacientes com esta síndrome são mais baixos que a pessoa comum e podem não desenvolver pelo em certas regiões como na face, nas pernas e zona púbica (Pizzuti, 2004).

II.2.5.b. Malformação associada a prognatologia mandibular

- Síndrome de Klinefelter: Esta síndrome (47, XXY) é uma aneuploidia humana caracterizada pela presença de um cromossoma X extra. O indivíduo apresenta dois cromossomas X e um cromossoma Y.
- Síndrome de Marfan: Esta síndrome é um distúrbio hereditário que afeta o tecido conjuntivo. Os pacientes apresentam aumento desproporcionado da estatura, membros e dígitos longos, frouxidão articular leve a moderada, aumento do *overjet*, retrognatia, micrognatia, palato estreito e altamente arqueado com apinhamento dentário e dentinogénese. Condições dentárias imperfeitas são características esqueléticas dentárias frequentes nesta síndrome. Westling e colaboradores relataram que cerca de

70% dos pacientes com síndrome de Marfan tinham sido encaminhados para tratamento ortodôntico devido a apinhamento e grande overjet (Westling et al., 1998).

II.2.5.c. Malformação associada a problemas de altura facial

- Síndrome de Beckwith Weidemann: É uma doença genética caracterizada por sobrecrescimento, predisposição tumoral e malformações congênitas.

II.2.5.d. Malformação associada a assimetria facial

- Microsomia Hemifacial: É conhecida como uma das síndromes mais comuns, resultando em assimetria facial, hipoplasia da musculatura facial e deficiência mandibular. A microsomia hemifacial é um defeito congênito comum envolvendo primeiro e segundo derivado do arco branquial. Seu fenótipo é altamente variável. Embora a maioria dos casos seja esporádica, também existem casos familiares com herança autossômica dominante ou recessiva ou ligada ao X (Taygi, 1983).
- Síndrome de Goldenhar: Já referido anteriormente.
- Hipertrofia hemifacial
- Síndrome de Moebius: Distúrbio neurológico extremamente raro. Resulta do desenvolvimento anormal dos nervos cranianos, pela morte de várias células do cérebro responsáveis pela contração dos músculos do rosto. Assim, a principal característica é a perda total ou parcial dos movimentos dos músculos da face, que são responsáveis pela expressão facial e motricidade ocular.
- Síndrome de Crouzon: É uma doença rara que compromete o desenvolvimento do esqueleto crânio-facial e que, apesar de pouco comum, possui 50% de risco de transmissão quando um dos pais possui a doença (Reardon, 1994).
- Síndrome de Down.

II.3. TRATAMENTO

II.3.1. Implicações clínicas

Na ortodontia clínica, cada má oclusão ocupa seu próprio espaço distinto no espectro genético/ambiental. Quanto maior a componente genética da má oclusão, pior o prognóstico para o sucesso da intervenção ortodôntica. O grande problema é que raramente é possível determinar a contribuição precisa da hereditariedade e do ambiente num caso particular.

Por exemplo, em caso de respiração bucal, onde a influência do hábito e da postura é muito dependente da morfologia craniofacial que é determinada geneticamente, a razão para o desenvolvimento do hábito pode muito bem depender da morfologia em primeiro lugar. Este é um exemplo clássico da interação de genes e ambiente e, em última análise, o sucesso do tratamento dependerá da capacidade de determinar a contribuição relativa de cada um.

Há também, atualmente, uma falta de evidência que demonstre uma influência significativa dos aparelhos ortopédicos no crescimento de bases esqueléticas para além de potencial genético inato. Até ao momento, estudos em humanos tendem a apoiar a determinação genética da forma craniofacial, havendo falta de evidências que mostrem qualquer influência significativa a longo prazo nas bases dentárias maxilar e mandibular usando aparelhos ortopédicos.

II.3.2. A ortodontia personalizada

“Medicina personalizada” é uma nova expressão, baseada inicialmente na farmacogenética e que agora se encontra muito em voga como resultado da realização de muitos estudos de associação em todo o genoma. No entanto, ainda resta ver o quanto isso realmente afetará a prática diária. O mesmo pode ser projetado para o futuro da ortodontia. Como seria a ortodontia personalizada? Como seriam realizados os estudos e validados na prática? Como será financiado?

A compreensão da combinação e interação de fatores genéticos e ambientais (incluindo o tratamento) que influenciam a resposta ao tratamento dos pacientes é fundamental para a prática baseada em evidências da Ortodontia.

Estes são alguns dos cenários possíveis que, embora no futuro, estejam agora ao nosso alcance para trabalhar. O primeiro não é nada improvável de onde estamos hoje e o segundo provavelmente não está muito atrás. Essas descobertas são frequentemente eventos importantes

e com razão. No entanto, eles também são apenas o começo de um processo potencialmente longo de compreensão. Isso é particularmente verdade quando um gene que contribui com alguma probabilidade aumentada de patologia ou outro traço de desenvolvimento é apenas um dos vários que podem estar envolvidos como genes de suscetibilidade.

Existem várias deficiências nesta abordagem, incluindo o tédio de analisar múltiplas variantes polimórficas, uma ou algumas de cada vez, a dificuldade em excluir um gene ou a compreensão da combinação de um grande número de variantes polimórficas num indivíduo.

Em vez de inicialmente se concentrar apenas nos genes "candidatos", agora é possível pesquisar o genoma de maneira não-viesada para genes cuja variação comum contribui para determinada característica na população.

A utilidade e o impacto da pesquisa genética serão muito mais poderosos quando for possível dizer que alguma combinação de variantes polimórficas de determinado número de genes, associada a certos aspetos ambientais (incluindo tratamento) determinam um grau muito maior de variabilidade no fenótipo da patologia ou de outra característica.

III. DISCUSSÃO

Foi sugerido que a regulação epigenética desempenha um papel fundamental em todo o complexo músculo-esquelético mastigatório durante o desenvolvimento de uma má oclusão (Huh et al., 2013). Uma melhor compreensão dos fatores epigenéticos e dos mecanismos que determinam a expressão génica é essencial para esclarecer como a genética contribui para o crescimento e para a diversidade de fenótipos (Villa, 2015)(Pirelli, 2015).

Entre os genes potencialmente implicados no desenvolvimento do crescimento, estão os genes homeobox conhecidos por desempenharem um papel importante na padronização do desenvolvimento embrionário, sendo considerados os principais genes envolvidos no desenvolvimento da cabeça e do rosto (Zernik e Minken,1992). Os fatores de transcrição são responsáveis por ativar ou suprimir a expressão génica, que em conjunto com outros genes, ativam uma cascata de eventos conducentes ao controlo da morfogénese em geral (Thesleff, 1995). Dois grandes grupos de proteínas reguladoras, fatores de crescimento mesenquimatoso, proteínas morfogenéticas ósseas e o esteroide ácido retinoico, estão envolvidos na expressão desses genes. Estes mecanismos são de particular interesse na pesquisa de doenças craniofaciais

porque permitem uma melhor compreensão do processo envolvido nas discrepâncias do tamanho da mandíbula e dismorfogênese.

Embora seja inegável que algumas estruturas faciais, como a forma básica do corpo mandibular, a localização do nariz cápsula, o tamanho dos dentes e a forma do arco têm influência genética direta (Mossey, 1999)(Martha, 2014), é amplamente reconhecido que o crescimento e morfologia final das estruturas dentofaciais é determinado pelo impacto dos fatores ambientais (Mew, 2004). O tamanho e a forma craniofacial são determinados por uma interação complexa de fatores genéticos e ambientais e as discrepâncias maxilar e mandibular são um nicho distinto nesse espectro dinâmico ambiente-gene. Um exemplo típico dessa interação genético-ambiental é o tecido mole. Embora a sua morfologia tenha sido considerada ser determinada geneticamente, o seu comportamento é influenciado por fatores genéticos e ambientais. Por exemplo, os fatores ambientais perturbam a postura oral em repouso, o que por sua vez, aumenta o crescimento esquelético vertical levando a uma má oclusão dentária.

As características oclusais são principalmente definidas por padrões musculares herdados, incluindo o músculo da língua (Mew, 2004). A oclusão e alterações esqueléticas de etiologia multifatorial (Hughes et al., 2001), e as contribuições relativas genéticas e ambientais podem explicar a variação fenotípica. Alguns acreditam que as variações oclusais fenotípicas são causadas principalmente por diferenças ambientais e não resultante de herança poligênica, embora não haja forte evidência para isso (Cassidy et al., 1998).

Os sistemas poligênicos podem ter a capacidade de proteger processos de desenvolvimento contra qualquer ambiente hostil influência. No entanto, quando uma substituição de genes deletérios diminui essa proteção além do nível em que as condições ambientais fatores podem ser contrabalançados, um defeito esquelético no desenvolvimento pode resultar, como fissura labial e palatina e assimetria facial. Um desarranjo de desenvolvimento entre essas interações genético-ambientais pode explicar não apenas as anormalidades, mas também pode nos ajudar a compreender melhor regulação das morfologias maxilar, mandibular e dentária (Mossey, 1999).

IV. CONCLUSÃO

O conhecimento do papel da genética no desenvolvimento de malformações congênitas é essencial para ajudar a entender por que um paciente tem uma oclusão particular, uma vez que a má oclusão resulta da interação genética e ambiental no desenvolvimento do complexo orofacial.

Os fatores genéticos são essenciais no diagnóstico subjacente a praticamente todos os aspectos das anomalias dentofaciais. Por isso, é importante identificar as causas genéticas das alterações numa fase inicial, antes de seu pleno estabelecimento.

Para o ortodontista, a consciência da influência genética no mau desenvolvimento dentofacial é um importante auxílio na correção da má oclusão, pois ajuda a separar as más oclusões herdadas daquelas resultantes de fatores ambientais e, portanto, ajuda a diagnosticar, tratar e possivelmente até impedir que uma má oclusão ocorra na geração seguinte.

Compreender a genética subjacente à variação dentofacial em pacientes com má oclusão é fundamental para o desenvolvimento de estratégias preventivas e de modalidades de tratamento inovadoras que beneficiarão pacientes individuais.

A tecnologia necessária para adquirir dados genéticos e fenotípicos abrangentes encontra-se já disponível e, portanto, é importante que os centros acadêmicos ortodônticos estabeleçam grandes consórcios de dados e imagens para acelerar estas descobertas.

V. BIBLIOGRAFIA

- Ast, D. B., Carlos, J. P., Cons, N. C. (1965). The prevalence and characteristics of malocclusion among senior high school students in upstate New York. *American Journal of Orthodontics*, 51, pp. 437-445.
- Cassidy, K. M., et al. (1998). Genetic influence on dental arch form in orthodontic patients. *The Angle Orthodontist*, 68, pp. 445-454.
- Chou, S., et al. (2011). Craniofacial skeletal dysplasia of opposite-sex dizygotic twins. *Journal of the Formosan Medical Association*, 110, pp. 342-346.
- Cohen, M., et al. (1980). Surgical correction of dentofacial deformities. Philadelphia; WB Saunders.
- Da Fontoura, C. S., et al. (2015). Candidate gene analyses of skeletal variation in malocclusion. *Journal of Dental Research*, 94, pp. 913-920.
- Desh H., et al. (2014). Molecular motor MYO1C, acetyltransferase KAT6B and osteogenic transcription factor RUNX2 expression in human masseter muscle contributes to development of malocclusion. *Arch Oral Biol*, 59, pp. 601–607.
- Ellis, E., McNamara, J. A. (1984). Components of adult Class III malocclusion. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 42(50), pp. 295-305.
- Gardner, E. J., Snustad, D. P. (1984). Principles of genetics. 7th ed. Singapore.
- Guan X, et al. (2015). The ADAMTS1 Gene Is Associated with Familial Mandibular Prognathism. *J Dent Res*, 94, pp. 1196–1201.
- Gutierrez, S. J., et al. (2010). Polymorphisms of the noggin gene and mandibular micrognathia: a first approximation. *Acta Odontológica Latinoamericana*, 23, pp. 13-19.
- Harris, E. F., Johnson, M. G. (1991). Heritability of craniometric and occlusal variables: a longitudinal analysis. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 99(3), pp. 258-268.
- Harris, J. E. (1975). Genetic factors in the growth of the head: Inheritance of the craniofacial complex and malocclusion. *Dental Clinics of North America*, 19, pp. 151-160.

- Hughes, T., et al. (2001). A study of occlusal variation in the primary dentition of Australian twins and singletons. *Archives of Oral Biology*, 46, pp. 857-864.
- Huh A., et al. (2013). Epigenetic influence of KAT6B and HDAC4 in the development of skeletal malocclusion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 144, pp. 568–576.
- Ionescu, E., et al. (2008). Prevention perspective in orthodontics and dento-facial orthopedics. *Journal of Medicine and Life*, 1(4), pp. 397-402.
- Johal A., et al. (2007). The relationship between craniofacial anatomy and obstructive sleep apnoea: a case-controlled study. *J Sleep Res*, 16, pp. 26-30.
- Klein, H., Palmer, C. E. (1938). Studies of dental caries. V. Familial resemblance in caries experience in siblings. *Public Health Reports*, 53, pp. 1353-1364.
- Lauweryns, I., Carels, C. (1993). The use of twins in dentofacial genetic research. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 103(1), pp. 33-38.
- Lee RW., et al. (2009). Craniofacial phenotyping in obstructive sleep apnea, a novel quantitative photographic approach. *Sleep*, 32, pp. 37-45.
- Lundstrom, A. (1949). An investigation of 202 pairs of twins regarding fundamental factors in the etiology of malocclusion. *The Dental Record*, 69(10), pp. 251-264.
- Markovic, M. D. (1992). At the crossroads of orofacial genetics. *European Journal of Orthodontics*, 14, pp. 469-481.
- Martha K., et al. (2014). Study of dental and skeletal disorders in mono- and dizygotic twins. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 118, pp. 199–204.
- Mew JR. (2004). The postural basis of malocclusion: a philosophical overview. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 126, pp. 729–738.
- Moreno Uribe LM, et al. (2014). Phenotypic diversity in white adults with moderate to severe Class II malocclusion. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 145, pp. 305-316.
- Mossey, P. (1999). The heritability of malocclusion: part 1 - genetics, principles and terminology. *British Journal of Orthodontics*, 26, pp. 103-113.

- Mossey PA, Orth D, Orth M. (1999). The heritability of malocclusion: Part 2. The influence of genetics in malocclusion. *British Journal of Orthodontics*, 26, pp. 195–203.
- Nieto, M. A. (2002). The snail superfamily of zinc-finger transcription factors. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 3, pp. 155-166.
- Nikopentis T., et al. (2013). A missense mutation in DUSP6 is associated with Class III malocclusion. *J Dent Res*, 92, pp. 893–898.
- Normando D., et al. (2011). Dental occlusion in a split Amazon indigenous population: genetics prevails over environment. *PLoS One*, 6:e28387
- Padure H., et al. (2012). The class II/1 anomaly of hereditary etiology vs. thumb-sucking etiology. *J Med Life*, 5, pp. 239–241.
- Perillo L, et al. (2015). Genetic association of ARHGAP21 gene variant with mandibular prognathism. *J Dent Res*, 94, pp. 569–576.
- Pirelli P, et al. (2015). Rapid maxillary expansion (RME) for pediatric obstructive sleep apnea: a 12-year follow-up. *Sleep Med*, 16, pp. 933–935.
- Pizzuti, A., et al. (2004). A homozygous GJA1 gene mutation causes a Hallermann-Streiff/ODDD spectrum phenotype. *Human Mutation*, 23(3), pp. 286-296.
- Proffit, W., Fields, H., Sarver, D. (2013). Contemporary orthodontics. St. Louis, MO: Mosby Elsevier.
- Proffit, W. R., Fields, H. W., Sarver, D. M. (2007). Contemporary Orthodontics. St. Louis, MO, Mosby Elsevier.
- Reardon, W., et al. (1994). Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome. *Nature Genetics*, 8(1), pp. 98-103.
- Robbins. (2007). Basic pathology. 8th ed. Asia.
- Smith, R., Bailit, H. (1977). Problems and methods in research on the genetics of dental occlusion. *The Angle Orthodontist*, 47, pp. 65-77.

- Taygi, K., Marsh, J. L., Wise, D. M. (1983). Familial hemifacial microsomia. *Cleft Palate Journal*, 20, pp. 47-53.
- Thesleff, I. (1995). Homeobox genes and growth factors in regulation of craniofacial and tooth morphogenesis. *Acta Odontologica Scandinavica*, 53, pp. 129-134.
- Ting, T. Y., Wong, R. W., Rabie, A. B. (2011). Analysis of genetic polymorphisms in skeletal Class I crowding. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 140(1), pp. 9-15.
- Touliatou, V., et al. (2006). Clinical manifestations in 17 Greek patients with Goldenhar syndrome. *Genetic Counseling*, 17(3), pp. 359-370.
- Villa MP, et al. (2015). Rapid maxillary expansion outcomes in treatment of obstructive sleep apnea in children. *Sleep Med*, 16, pp. 709–716.
- Westling, L., Mohlin, B., Bresin, A. (1998). Craniofacial manifestations in the Marfan syndrome: palatal dimensions and a comparative cephalometric analysis. *Journal of Craniofacial Genetics and Developmental Biology*, 18, pp. 211-218.
- Xue, F., Wong, R., Rabie, A. B. (2010). Identification of SNP markers on 1p36 and association analysis of EPB41 with mandibular prognathism in a Chinese population. *Archives of Oral Biology*, 55, pp. 867-872.
- Xue, F., Rabie, A. B., Luo, G. (2014). Analysis of the association of COL2A1 and IGF-1 with mandibular prognathism in a Chinese population. *Orthodontics & Craniofacial Research*, 17, pp. 144-149.
- Yamaguchi, T., et al. (2005). Genome-wide linkage analysis of mandibular prognathism in Korean and Japanese patients. *Journal of Dental Research*, 84(3), pp. 255-259.
- Zebrick B., et al. (2014). ACTN3 R577X genotypes associate with Class II and deepbite malocclusions. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 146, pp. 603–611.