

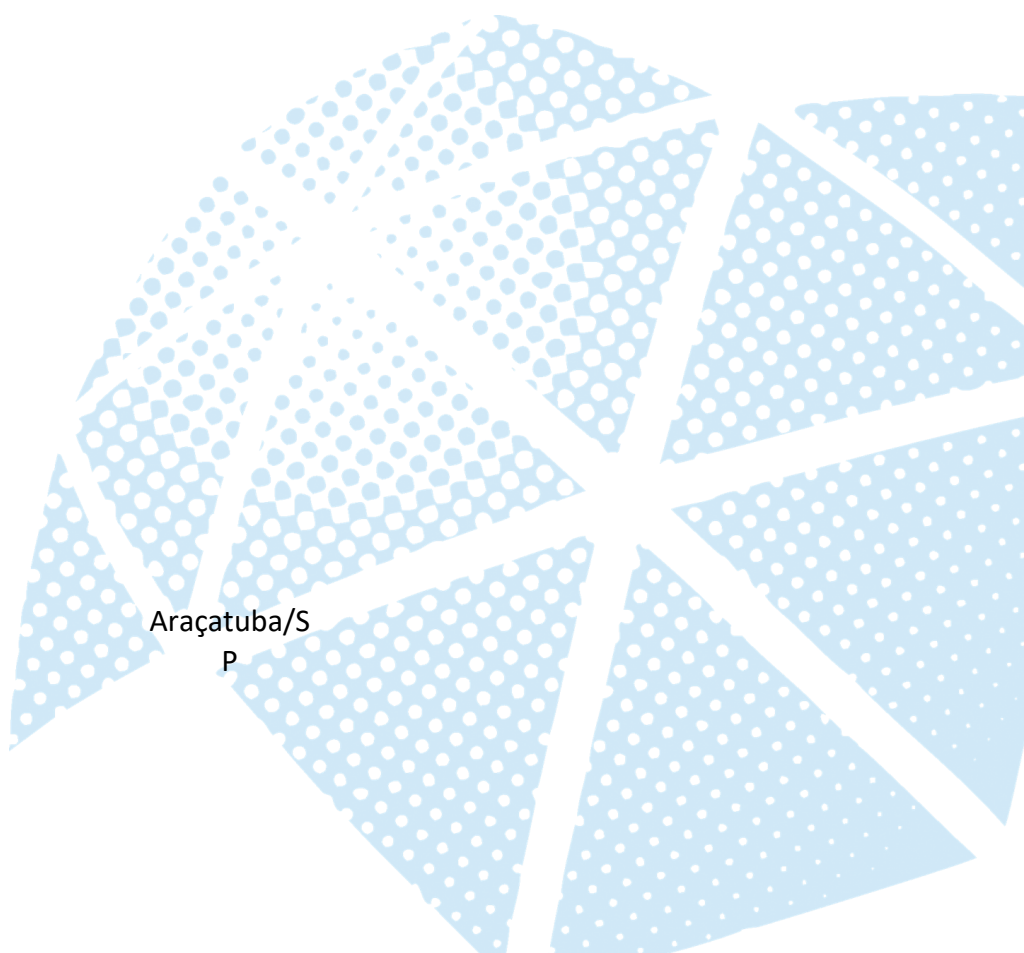


UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Campus de Araçatuba

Mariana Xavier de Souza

**Inter-Relações Genótipo-Fenótipo Na Etiologia Das Más Oclusões: Uma Revisão
De Literatura**

Araçatuba/S
P





UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Campus de Araçatuba

Mariana Xavier De Souza

**Inter-Relações Genótipo-Fenótipo Na Etiologia Das Más Oclusões: Uma Revisão
De Literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Fernanda Vicioni Marques

Araçatuba – SP

2025

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, por terem confiado em mim e pavimentado esse caminho que pude trilhar com sucesso.

À profª Dra. Fernanda Vicioni Marques, minha orientadora, pelo auxílio, paciência e gentileza na realização desse trabalho.

À minha amiga e colega de apartamento, Duda, pelo apoio e companheirismo durante esses 5 anos.

E por fim, agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para que eu chegasse até aqui.

RESUMO

As más oclusões são alterações dentofaciais complexas, com origem multifatoriais resultante das íntimas interações entre fatores genéticos, epigenéticos e ambientais. Esse trabalho tem como objetivo fornecer uma visão integrada, a partir da literatura atual, das interações entre genótipo e fenótipo na etiologia dessas condições. Essa investigação detalha os principais genes e mecanismos moleculares envolvidos no crescimento e desenvolvimento craniofacial, bem como as mutações genômicas e as alterações de expressão gênica resultantes da influência de fatores ambientais. Adicionalmente, são circunstanciadas as metodologias de pesquisa genômica e epigenômica utilizadas, e futuras perspectivas de aplicação clínica desses fundamentos na ortodontia, com foco na exploração de biomarcadores para diagnóstico precoce e no uso de terapia gênica para tratamentos personalizados, visando o alinhamento da prática ortodôntica aos princípios de diagnóstico e tratamento de precisão.

Palavras-chave: Ortodontia, má oclusão, genética, fenótipo, terapia gênica, biomarcadores.

ABSTRACT

Malocclusions are complex dentofacial alterations with multifactorial origins resulting from the close interactions between genetic, epigenetic, and environmental factors. This work aims to provide an integrated view, based on current literature, of the interactions between genotype and phenotype in the etiology of these conditions. This investigation details the main genes and molecular mechanisms involved in craniofacial growth and development, as well as genomic mutations and gene expression alterations resulting from the influence of environmental factors. Additionally, the genomic and epigenomic research methodologies used are described, along with future perspectives on the clinical application of these principles in orthodontics, focusing on the exploration of biomarkers for early diagnosis and the use of gene therapy for personalized treatments, aiming to align orthodontic practice with the principles of precision diagnosis and treatment.

Keywords: Orthodontics, malocclusion, genetics, phenotype, gene therapy, biomarker.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. METODOLOGIA	3
2.1 Critérios de elegibilidade	3
2.2 Estratégias de busca e fontes de informação	3
2.3 Seleção, extração de dados e síntese de informações	3
3. REVISÃO DE LITERATURA	4
3.1. Mecanismos genéticos envolvidos na má oclusão	4
3.2. As vias de sinalização envolvidas no crescimento craniofacial	6
3.3. Ilustrações	8
3.4. Fatores ambientais e epigenéticos	10
3.5. Caracterização de fenótipos e morfologia craniofacial	13
3.5.1. Influência do fator étnico-racial e populacional na morfologia craniofacial	14
3.6. As metodologias genéticas utilizadas nos estudos	15
3.7. Perspectivas futuras para o tratamento ortodôntico baseado em genética	17
4. DISCUSSÃO	18
5. CONCLUSÃO	19
5. REFERÊNCIAS	20

1. INTRODUÇÃO

O crescimento e o desenvolvimento craniofacial representam um fenômeno complexo e fascinante da biologia humana, derivados da interação contínua e dinâmica entre o genótipo e o fenótipo. O genótipo, conjunto de informações genéticas herdadas, fornece a arquitetura biológica inicial, determinando o potencial para o desenvolvimento das estruturas ósseas, musculares e dentárias; no entanto, não há atuação isolada, necessitando ser interpretado e modulado pelo fenótipo, que engloba a expressão dos genes e a influência de fatores ambientais, funcionais e epigenéticos (Enlow & Hans, 1996; Mossey, 1999).

Diferentemente de revisões tradicionais que abordam isoladamente a genética, a epigenética ou a morfologia dentofacial, este trabalho propõe uma visão integrada das inter-relações entre genótipo e fenótipo no desenvolvimento das más oclusões. A revisão reúne, desde a base molecular e genotípica envolvida na morfogênese craniofacial até as perspectivas clínicas emergentes, como o uso de variantes genéticas como biomarcadores das más oclusões, e a perspectiva futura de terapia gênica aplicada à ortodontia. Dessa forma, a presente revisão oferece um panorama amplo e atualizado que ajuda a compreender não apenas como as más oclusões se formam, mas por que elas se manifestam de maneiras tão distintas entre os indivíduos, e como esse conhecimento pode transformar a prática clínica nos próximos anos.

A visão predominante na Ortodontia, por muito tempo, determinou que a genética desempenha o papel principal, enquanto o ambiente exerce um impacto limitado. Estudos com irmãos gêmeos, por exemplo, ajudaram a confirmar a forte influência genética em características como a forma do crânio, o padrão de crescimento mandibular e a oclusão dentária (Townsend et al., 2009; Hersberger-Zurfluh et al., 2024). Porém, à medida que a pesquisa científica avançou, tornou-se evidente que essa relação é muito mais complexa. O genótipo define o “que pode ser”, mas é o fenótipo que reflete o “que realmente é” moldado por uma rede de influências internas e externas.

O crescimento craniofacial é um processo dinâmico, no qual o esqueleto facial

responde aos estímulos funcionais e biomecânicos do ambiente. Dessa forma, a Teoria da Matriz Funcional de Moss (1962) já destacava que esse crescimento não ocorre de forma independente, mas em resposta às demandas funcionais dos tecidos moles adjacentes. Esse conceito foi recentemente enriquecido com novas evidências que demonstram como o sistema neuromuscular, a respiração e até o microbioma oral podem modular o crescimento facial (Yamada et al., 2020; Lin et al., 2022; Gerasco et al., 2023).

Os conhecimentos em tecnologias digitais e biologia molecular trouxeram ferramentas poderosas para investigar esses processos. O uso de escaneamento tridimensional, tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC), análises cefalométricas digitais e modelagem biomecânica avançada permitiu uma análise mais precisa das mudanças morfológicas ao longo do tempo (Shuto et al., 2025). Paralelamente, estudos de associação genômica ampla identificaram novos fatores genéticos associados a traços craniofaciais específicos, ampliando o entendimento sobre a base genética da assimetria facial, da discrepância maxilomandibular e de más oclusões complexas (Claes et al., 2018; White et al., 2021).

Outro aspecto relevante é a aplicação da inteligência artificial (IA) e do aprendizado de máquina na previsão do crescimento craniofacial. Modelos preditivos baseados em grandes conjuntos de dados genéticos e morfológicos estão sendo desenvolvidos para antecipar padrões de crescimento e auxiliar no planejamento ortodôntico personalizado, o que abre caminho para uma ortodontia de precisão, na qual intervenções podem ser adaptadas às características biológicas individuais de cada paciente (Myers et al., 2025).

O crescimento e o desenvolvimento craniofacial representam uma sinergia complexa entre o potencial genético e as influências externas que modulam sua expressão. O genótipo fornece a “partitura” genética, mas é o fenótipo, com sua capacidade de adaptação e resposta ao ambiente, que dita o “ritmo” e a “melodia” do desenvolvimento facial. Essa nova compreensão não apenas enriquece o campo da biologia craniofacial, mas também transforma a prática clínica, permitindo abordagens mais individualizadas e eficazes no diagnóstico e no tratamento

ortodôntico.

2. METODOLOGIA

2.1 Critérios de elegibilidade

A busca bibliográfica foi realizada na base de dados Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>). Como critérios de inclusão, foram estabelecidos artigos em qualquer idioma, por meio de tradução para leitura, com limitação de 10 anos de publicação na literatura (2015-2025). Como resultados da busca, foram incluídos artigos de estudos clínicos, revisões sistemáticas e outras revisões de literatura sobre genética e epigenética envolvidas no crescimento e desenvolvimento craniofacial, bem como má oclusão. Não houve restrição quanto ao idioma e status das publicações; no entanto, houve limitação de 10 anos de publicação na literatura (2015-2025), mantendo o conhecimento atual sobre o tema.

2.2 Estratégias de busca e fontes de informação

Foi desenvolvida uma estratégia de busca para a base de dados Pubmed utilizando vocabulário controlado (termos MeSH), sinônimos e termos livres. Todos os termos de busca foram trabalhados em inglês. Foram selecionados os termos genéricos anormalidades maxilofaciais, genética, fenótipo relacionado à ortodontia e má oclusão. As buscas foram realizadas no PubMed, Google Scholar e Scielo até junho de 2025.

2.3 Seleção, extração de dados e síntese de informações

Os registros recuperados do PubMed foram baixados e submetidos a um processo de seleção manual. Inicialmente, 109 artigos foram identificados e tiveram seus títulos e resumos revisados para verificar o potencial de elegibilidade. Após essa primeira triagem, os estudos considerados relevantes foram lidos na íntegra para confirmar sua compatibilidade com o tema, resultando na exclusão daqueles que não atendiam aos critérios estabelecidos. Ao final desse processo, 66 artigos foram elegidos para compor a revisão. Após a seleção definitiva, as informações dos artigos foram extraídas em uma planilha Excel (Microsoft) e, posteriormente, sintetizadas de forma narrativa. A triagem inicial foi conduzida por dois revisores, que

avaliaram de forma independente os artigos potencialmente elegíveis. Após a leitura na íntegra, a seleção final foi realizada por um revisor, sendo eventuais dúvidas resolvidas em consulta com o segundo revisor.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Mecanismos genéticos envolvidos na má oclusão

O conceito de gene costumava ter uma definição rígida e imutável, como uma parte indivisível do DNA, de forma semelhante até mesmo como o átomo era entendido no início do século XIX (Portin, 1993). Atualmente, esse conceito na genética constitui que a essência do gene pode ser definida como um segmento do DNA, uma unidade de transmissão que tem como característica a construção de características físicas que constituem o fenótipo (Gerstein, 2007).

Fazendo alusão a mecanismos de engrenagem referente à genética, gene e os fatores ambientais e epigenéticos fazem parte desse mecanismo. Contudo, falhas nesse funcionamento constituem, na Ortodontia, alterações no desenvolvimento ósseo e dentário, caracterizando as más oclusões. Angle, em 1899, descreveu as más oclusões para um melhor entendimento dentre os profissionais em seu diagnóstico e classificação. Destacando a má oclusão de Classe I, embora apresente uma relação normal entre os ossos da maxila e mandíbula, sua etiologia pode ser influenciada por fatores genéticos, principalmente no que se refere a genes associados ao desenvolvimento craniofacial e dental. Nesse contexto, já foram identificados alguns deles, como MXS1, PAX9 e AXIN2, cujas variações SNP (mutações no DNA que alteram a codificação de uma única base de nucleotídeo) predis põem essa má oclusão. Outros genes, como ES-RRB, FGF3, FGF4, FGF9, GREM2, IRF6, JAG1, LHX8, e TWIST1 também foram detectados como genes associados à morfogênese dentofacial (Lone et al., 2023).

Enquanto a Classe I possui base genética, mas não apresenta discrepâncias ósseas consideráveis, as más oclusões de Classe II e Classe III são caracterizadas por essas grandes discrepâncias entre as bases ósseas. Sabe-se que o crescimento ósseo é modulado por redes de interações moleculares epigenéticas

que regulam processos fisiológicos, como vias metabólicas e vias de sinalização. Ao participar desse processo, algumas dessas vias de sinalização são essenciais na construção da morfologia craniofacial, cujas variações fenotípicas constituem as Classes II e III de Angle.

Dentre essas vias, destacam-se as do fator de crescimento do fibroblasto (FGF) e seus receptores (FGFRs). O FGFR2 foi reconhecido como um receptor de interesse clínico devido à sua atuação na ossificação intramembranosa, processo no qual a maioria dos ossos da face são formados. Mutações SNP nesse receptor em específico foram relacionadas a certas alterações craniofaciais, como hipoplasia do terço médio da face, craniossinostose e prognatismo. Muitos estudos relacionaram variações desse receptor, como os SNPs s2162540, rs2981578, rs1078806, rs11200014 e rs10736303 diretamente com as má oclusões Classe II e Classe III (Jiang et al., 2019).

Muitos estudos de associação genética, incluindo pesquisas transversais, estudos de caso-controle e estudos cruzados, identificaram aqueles positivamente ligados à Classe II. Alguns estudos confirmaram a relação entre essa má oclusão e os genes MSX1, MATN1, MYOH1, ACTN3, GHR, KAT6B, HDAC4 e AJUBA (Gupta et al., 2021;

Brian Zebrick et al., 2014; Cunha et al., 2020; Uribe et al., 2003; Yamaguchi et al., 2014; e Zhou et al., 2021) (Ashwin et al, 2021). No total, já foram identificados ao menos 19 genes relacionados à má oclusão de Classe II (Gershater et al., 2021).

O fator de crescimento transformador beta 1 (TGFB1) também é relevante no desenvolvimento ósseo, principalmente no que se refere ao retrognatismo mandibular, onde quatro SNPs dos fatores de crescimento transformador foram associados ao controle fisiológico ósseo: rs1800469 e rs4803455 (gene TGFB1), e rs3087465 e rs764522 (gene TGFBR2). Os SNP rs3087465 e rs2237051 foram associados ao retrognatismo mandibular, enquanto a variante rs2227983 foi identificada como um gene candidato - isto é, um gene selecionado por desempenhar funções previamente conhecidas em processos biológicos relacionados ao crescimento craniofacial, e portanto, potencial biomarcador para

explicar fenótipos específicos. (Patnala et al., 2013; Paddenberg-Schubert et al., 2024).

Em relação ao prognatismo mandibular, presente na Classe III, os fatores de crescimento associados são IHH, PTHLH, VEGF, DUSP6, FGF23 e ADAMTS1. Os genes ANT1, HSPG2, ALPL, EPB41 (gene 1p36) e IGF-1, COL1A1, COL2A1, HOX3

(genes 12q23 e 12q13) são genes conhecidos por desempenhar um papel no crescimento condilar, e conseqüentemente, no prognatismo mandibular (Zabrina et al., 2021). Além desses, os genes ADAMTSL1, BEST3, C1orf167, CALN1, FGF12, FGF20, FGF23, FGF3, GLI2 (rs3738880 e rs2278741) e GLI3 também foram identificados, sendo no total 53 genes determinantes da má oclusão Classe III (Marañón-Vásquez et al., 2019).

3.2. As vias de sinalização envolvidas no crescimento craniofacial

Os principais genes que interagem como o desenvolvimento de má oclusão se expressam por vias de sinalização que modulam a maturação de tecidos ósseos e cartilagosos. Dentre as mais importantes, destacam-se as vias relacionadas ao FGFR2, receptor de FGF (fator de crescimento de fibroblasto), a cascata de receptor de insulina e os fatores de transcrição RUNX2 e NOTCH3 (Gershater et al, 2021).

O papel do receptor FGFR2 no crescimento ósseo é dado pela diferenciação celular dos osteoblastos e apoptose, e sua atuação clínica é muito significativa na construção do plano sagital dos ossos faciais. Os achados mais relevantes relacionados a ele são as ações de proteínas e metaloproteinases (enzimas que degradam proteínas) que regulam seu funcionamento nas células ósseas. Essas proteínas e enzimas, curiosamente, foram vinculadas a más oclusões esqueléticas, seja de forma direta, através de suas ações no crescimento ósseo, ou de forma indireta, ao serem codificadas de maneira mutagênica por genes notoriamente análogos às más oclusões, como ALPL e ADAMTS9 (Gershater et al., 2021).

A atividade do FGFR2 é regulada, entre outros fatores, pelo fator de transcrição 2 (RUNX2), que promove a proliferação de células pré-osteoblásticas. Além dessa função, um estudo com camundongos demonstrou a ação do RUNX2 na formação de cartilagem condilar, sugerindo que a deficiência deste fator estaria relacionada ao retrognatismo mandibular, presente na Classe II (Shibata et al., 2004). De maneira antagônica, uma deficiência na via de NOTCH3 é compatível com um aumento na diferenciação osteogênica na superfície lingual da mandíbula, o que pode gerar prognatismo mandibular na Classe III esquelética (Dou et al., 2017).

A diferenciação dos osteoblastos não é unicamente regulada pelas vias do FGFR2 e RUNX2, pois a cascata do receptor de insulina também recebe essa função. Outro estudo com camundongos, feito em 2002, demonstrou que essa via de sinalização é essencial na mineralização da matriz óssea (Zhang et al., 2002), o que teria um papel particular durante o surto de crescimento puberal (Gershater et al., 2021). Desse modo, quaisquer anormalidades em seu mecanismo de ação poderiam levar a discrepâncias sagitais, incluindo as más oclusões de Classes II e III. O mais interessante é que ambas as vias de receptor de insulina e fator de crescimento de fibroblastos têm suas funções relacionadas entre si, o que consolida a definição das vias de sinalização como redes cujos elos estão intrinsecamente atrelados dentro de seu desempenho fisiológico.

3.3. Ilustrações

Quadro 1 - Descrição do genótipo e correspondente manifestação de fenótipo/má oclusão

Gene/variante	Função/papel no desenvolvimento	Fenótipo resultante (má oclusão)
MSX1, PAX9, AXIN2	Desenvolvimento craniofacial e dental	Más oclusões de Classe I
ES-RRB, FGF3, FGF4, FGF9, GREM2, IRF6, JAG1, LHX8, TWIST1	Morfogênese dentofacial	Más oclusões de Classe II e III, assimetrias faciais
FGFR2 (receptor)	Ossificação intramembranosa, crescimento ósseo	Hipoplasia do terço médio facial, craniossinostose, prognatismo, más oclusões de Classe II e III
FGFR2 SNPs (rs2162540, rs2981578, rs1078806, rs11200014, rs10736303)	Variações no receptor FGFR2	Más oclusões de Classe II e III
MSX1, MATN1, MYOH1, ACTN3, GHR, KAT6B, HDAC4, AJUBA	Desenvolvimento craniofacial, crescimento condilar, função muscular, modificação em histonas (epigenética)	Má oclusão de Classe II
TGFB1	Crescimento ósseo	Má oclusão de Classe II
TGFB1 SNPs (rs1800469, rs4803455)	Variações no fator TGFB1	Má oclusão de Classe II
TGFBR2 SNPs (rs3087465, rs764522, rs2237051)	Variações no fator TGFBR2	Má oclusão de Classe II

Fonte: Elaborado pela autora, com base em Lone et al. (2023); Jiang et al. (2019); Gupta et al. (2021); Zebrick et al. (2021); Cunha et al. (2020); Uribe et al. (2003); Yamaguchi et al. (2014); Zhou et al. (2021); Ashwin et al. (2021); Patnala et al. (2013); Zhou et al. (2021); Paddenbergs-Schubert et al, 2019; Shibata et al. (2004); Dou et al. (2017); Zhang et al. (2002).

Quadro 2 (Continuação)

Gene/variante	Função/papel no desenvolvimento	Fenótipo resultante (má oclusão)
TGFBR2 SNP (rs2227983)	Desenvolvimento craniofacial	Gene candidato (potencial biomarcador para má oclusão de Classe II)
IHH, PTHLH, VEGF, DUSP6, FGF23, ADAMTS1	Crescimento ósseo	Má oclusão de Classe III
ANT1, HSPG2, ALPL, EPB41 (gene 1p36), IGF-1, COL1A1, COL2A1, HOX3 (genes 12q23 e 12q13)	Crescimento condilar	Má oclusão de Classe III
ADAMTSL1, BEST3, CALN1, FGF12, FGF20, FGF23, FGF3, GLI2 (rs3738880 e rs2278741), GLI3	Modelação da matriz extracelular, função muscular, desenvolvimento craniofacial, neuromodelação muscular orofacial, crescimento condilar	Má oclusão de Classe III
RUNX2 (fator de transcrição)	Proliferação de células pré-osteoblásticas, formação de cartilagem condilar	Deficiência relacionada à má oclusão de Classe II
NOTCH3	Diferenciação osteogênica	Deficiência relacionada à má oclusão de Classe III
Cascata do receptor de insulina	Mineralização da matriz óssea	Más oclusões de Classe II e III

Fonte: A mesma do quadro 1.

3.4. Fatores ambientais e epigenéticos

Na atualidade, sabe-se que é possível ocorrer modificações na expressão gênica, orquestradas por fatores ambientais, sem que haja qualquer alteração na sequência de DNA, o que configura o estudo da epigenética (Jaenisch & Bird, 2003).

A epigenética funciona ativando ou inativando a expressão dos genes, sem alterar a estrutura de nenhum deles. Ou seja, mesmo quando as características já foram orquestradas geneticamente, os fatores ambientais podem modular essa expressão gênica. Dessa forma, no desenvolvimento craniofacial e dental, diversos fatores ambientais têm a capacidade de modificar as relações intermaxilares e sua harmonia com o crânio (Consolaro, 2009).

Dentre os principais fatores epigenéticos relacionados às más oclusões estão os hábitos bucais deletérios, como sucção de chupeta, mamadeira e dedo durante a infância (Tomita et al., 2000), interposição lingual e deglutição anormal (Grippaudo et al., 2016). Os hábitos de sucção não nutritiva compõem os mais comuns hábitos bucais deletérios, e afetam o padrão de crescimento craniofacial e a posição dos dentes, pois derivado da pressão do objeto sobre os dentes, o baixo posicionamento da língua e a pressão da musculatura da bochecha durante o hábito promove protrusão dos incisivos, apinhamento, mordida aberta anterior e mordida cruzada posterior (Majorana et al., 2015)

Contudo, a interrupção precoce desses hábitos tem sido observada eficaz na prevenção de maiores complicações dentofaciais, e mesmo seus efeitos e gravidade também dependem da natureza, início e duração dos hábitos (Grippaudo et al., 2016).

Contribuem também para os fatores ambientais os hábitos anormais dos padrões de sono e respiração, visto que a respiração bucal altera a atividade muscular perioral, provocando mudanças nos trespases verticais e horizontais. Isso

favorece o deslocamento distal da mandíbula, e como consequência, a atresia do arco superior, mordida aberta anterior, mordida cruzada posterior e apinhamentos dentários podem se manifestar.

A respiração bucal também causa alterações no posicionamento da língua e na postura cervical e corporal, além de gerar um aumento do crescimento vertical da face, o que promove um padrão facial alongado e com maior angulação - característica da má oclusão de Classe II. Embora menos comum, a Classe III também pode se apresentar como consequência da respiração bucal, devido a um crescimento sagital e transversal deficiente na maxila, causado pelo contato insuficiente da língua contra o palato (Grippaudo et al., 2016; Motta, et al., 2009).

Outro fator conhecido por alterar o padrão de desenvolvimento craniofacial é a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS). Esse distúrbio é caracterizado por um colapso das vias aéreas múltiplas vezes durante o sono, causando interrupções na respiração e comprometendo a qualidade de descanso. Junior et al., 2022 demonstraram que indivíduos portadores da SAOS possuem variações nas características morfológicas dos tecidos moles, como constrição das vias aéreas, alterações do diâmetro do palato mole, variações nos ossos da face, e posicionamento inferior do osso hioide.

Embora os fatores ambientais sejam de suma importância no surgimento de más oclusões, é sempre preciso lembrar que eles não atuam sozinhos. A epigenética é uma ciência de convergência, onde o exterior (fatores ambientais) e o interior (fatores genéticos) se unem para ditar o resultado. Ou seja, da mesma forma que forças externas podem modular a expressão gênica, a predisposição genética pode regular o impacto dessas forças. No caso de más oclusões causadas por fatores ambientais, esse conceito é demonstrado pelo índice ROMA (Risk of Malocclusion Assessment), que mensura a susceptibilidade individual ao risco de más oclusões com base na interação epigenética. Isto é, ele determina que quanto mais evidentes as alterações craniofaciais esqueléticas já presentes em crianças, maior será seu risco de desenvolver má oclusão sob a ação dos hábitos deletérios (Grippaudo et al., 2016). Dessa forma, avaliar os hábitos de um paciente em desenvolvimento em

conjunto com seu crescimento esquelético é o melhor modo de determinar seu risco, e portanto, de decidir a melhor abordagem terapêutica para esse paciente.

Diante disso, uma das abordagens mais esclarecedoras pelas quais se entende essa interação é através de estudos com gêmeos monozigóticos (gêmeos idênticos). Diferentes dos gêmeos dizigóticos, eles surgem de um único zigoto e possuem a mesma carga genética, e no entanto, podem apresentar características discordantes e manifestar doenças genéticas de forma diferente. Em relação ao desenvolvimento craniofacial, por exemplo, gêmeos monozigóticos costumam apresentar as mesmas anomalias dentárias e más oclusões (Carvalho et al., 2019).

Entretanto, um estudo conduzido por Carvalho et al. (2019) relatou um caso de gêmeas monozigóticas que possuíam oclusões diferentes. Ambas apresentavam um dente supranumerário (*mesiodens*), girovertido e posicionado ao lado esquerdo dos incisivos centrais superiores, mas apenas uma delas apresentava mordida aberta anterior – justamente a que tinha hábito de sucção digital. A presença e posicionamento idêntico do dente supranumerário em ambas demonstra a forte carga genética no desenvolvimento dental, mas a presença da má oclusão em apenas uma delas demonstra a atuação dos fatores ambientais. Também foi relatado que, embora houvesse a mordida aberta anterior, não era severa, o que atesta a afirmação de que a predisposição genética regula o impacto dos fatores genéticos.

Outro estudo similar também relatou um caso de gêmeas monozigóticas que apresentavam diferentes formações craniofaciais e dentais, onde uma tinha má oclusão Classe I, com parâmetros cefalométricos normais e leve apinhamento, e a outra tinha má oclusão Classe III, com crescimento vertical acentuado e evidente disparidade entre maxila e mandíbula. Nesse estudo, foi observado que a gêmea que apresentava anormalidades esqueléticas havia nascido abaixo do peso em comparação à sua irmã, sugerindo que aspectos do ambiente intra uterino e/ou perinatal também são fatores externos que podem influenciar numa expressão gênica pré-determinada (Pinto et al., 2024).

3.5. Caracterização de fenótipos e morfologia craniofacial

As alterações de simetria dentofacial não se restringem a conformações gerais de perfil facial, a investigação tridimensional das arcadas revela achados morfológicos relevantes. Estudos clínicos conduzidos por Ichikawa et al. (2023) compararam a morfologia do arco mandibular entre indivíduos de medidas padrão (grupo-controle), e pacientes com prognatismo mandibular (Classe III), e demonstraram diferenças significativas na forma do arco e nos planos oclusais. O arco mandibular com prognatismo apresentou alterações pontuais, como menor distância intermolar e profundidade nas regiões de canino e molar. Essas alterações na distância entre dentes homólogos e na profundidade da arcada resultam em uma configuração mandibular mais larga na porção anterior e mais estreita na posterior, em relação ao grupo-controle. Os autores sugerem que essas diferenças se dão devido à uma compensação da arcada em função de uma posição mais anterior da mandíbula.

O fenótipo da Classe III também foi objeto de estudo de da Silva et al. (2023), que analisaram a estrutura completa de uma mandíbula protruída. Neste estudo, atestou-se que o corpo da mandíbula é significativamente mais longo nesta má oclusão, diferentemente da sínfise mandibular, área em que as metades da mandíbula se unem por ossificação endocondral, que se apresenta mais curta, assim como os processos alveolares e o ramo da mandíbula. Assim, o fenótipo da má oclusão de Classe III envolve alterações em diferentes níveis, desde o arco dentário até o esqueleto facial.

O mesmo ocorre com os aspectos dentofaciais presentes na Classe II. Nessa má oclusão, a profundidade do arco maxilar se apresenta maior, e a distância intermolar, menor (Ocak et al., 2017). É relevante mencionar que o fenótipo da Classe II também envolve variações na morfologia da mandíbula, que apresenta o corpo mandibular mais curto que na Classe III, além de rotação posterior do ramo mandibular e anteriorização da base do crânio (Sandoval et al., 2021).

Embora conceitos como beleza e estética sejam relativamente subjetivos, é essencial compreender os padrões morfológicos da face, como tamanho, formato e posição, e como o tratamento ortodôntico interage com eles. Alterações dentofaciais, como mudanças em angulação e protrusão, podem também modificar o formato dos lábios e nariz, gerando uma percepção diferente do rosto como um todo. Intervenções odontológicas que desconsideram o contorno facial podem acentuar assimetrias já existentes. Por exemplo, indivíduos de rosto longo ou Classe II tendem a ter maior proeminência nasal, e procedimentos que desconsideram essa característica podem ressaltá-la (Rathi et al., 2022). Dessa forma, a análise morfológica esquelética e dos tecidos moles é indispensável para a compreensão do fenótipo craniofacial e, conseqüentemente, na elaboração de um tratamento ortodôntico de sucesso.

3.5.1. Influência do fator étnico-racial e populacional na morfologia craniofacial

A expressão dos fenótipos craniofaciais varia entre diferentes populações, visto que as variantes genéticas associadas ao crescimento e desenvolvimento craniofacial não se manifesta da mesma forma em genomas com diferentes composições ancestrais. Esse aspecto torna-se particularmente relevante em populações altamente miscigenadas, como as latino-americanas - incluindo o Brasil -, onde a combinação de afluências genéticas de origem europeia, africana e indígena resulta numa grande heterogeneidade craniofacial (Nunes et al., 2025). Além disso, populações não europeias pouco miscigenadas, como africanas, asiáticas, e indígenas da América do Norte e Central, possuem características morfológicas próprias, constituindo um aspecto pouco abordado em estudos genéticos de má oclusão.

A ancestralidade populacional, influenciada por um longo histórico de migrações e combinações genéticas, gera grande variabilidade nos padrões faciais (Echeverry-Quiceno et al., 2023). Mesmo fatores culturais e de estilo de vida atuam como fatores ambientais; mudanças no preparo e acesso a alimentos podem alterar a demanda mastigatória, e conseqüentemente, influenciar a formação óssea e de tecidos moles

(Hubbe, 2025).

A distribuição das má oclusões em escala global reflete essas diferenças populacionais. Em uma síntese epidemiológica, as má oclusões mais prevalentes em dentições mistas e permanentes são as de Classe I, seguidas pelas Classes II e III, respectivamente. No plano vertical, a mordida aberta prevalece. (Alhammad et al., 2018). Mais especificamente, populações europeias têm uma maior ocorrência de Classe II e mordida cruzada posterior; em populações africanas predomina a Classe I e mordida aberta anterior; e em caucasianos de outras regiões, há prevalência de Classe II. Dessa forma, compreender a distribuição populacional das má oclusões é fundamental para compreender os determinantes genéticos envolvidos, e orientar as prioridades terapêuticas dentro de um contexto regional. (Alhammad et al., 2018).

Diante desse contexto, é indispensável que as abordagens de sequenciamento genômico e pesquisas quantitativas considerem os fatores étnico-raciais e os alicerces de ancestralidade, da mesma forma que a interpretação das medidas cefalométricas devem ser baseadas em referências da antropologia biológica, de modo a respeitar as variações morfológicas entre populações, ou mesmo dentro uma mesma população. (Hubbe, 2025).

3.6. As metodologias genéticas utilizadas nos estudos

Diversas abordagens têm sido utilizadas para identificar de genes pontuais, variantes genéticas e interações epigenéticas relacionadas ao estudo do desenvolvimento craniofacial e má oclusões. Dentre as principais estão os estudos de associação gênômica ampla (GWAS), os estudos de associação epigenômica ampla (EWAS), a análise de *loci* de características quantitativas (QTL), o sequenciamento de RNA (RNA-seq) e a reação em cadeia da polimerase (PCR), incluindo sua variação em tempo real (PCT-RT) (Marañón-Vásquez et al., 2019; Lone et al., 2023).

O GWAS (Genome-Wide Association Studies) é amplamente utilizado para associar variantes genéticas, como os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP),

a fenótipos craniofaciais específicos. Embora esse método seja eficaz para correlacionar genes já identificados com uma determinada condição clínica, ele não determina causalidade (Gershater et al., 2021). Já a PCR-RT é usada para análise de expressão gênica em tempo real. Por exemplo, Cunha et al. (2018) utilizaram-na para analisar os níveis de transcrição de cadeias pesadas de miosina (MyHC) em más oclusões Classes II e III.

A abordagem EWAS (Epigenome-Wide Association Studies) é aplicada para a investigação de variações epigenéticas como metilação de DNA, modificações em histonas e interferência de RNA, sem alteração da sequência de DNA. A deacetilação de histonas, por exemplo, regula a contração de fibras musculares rápidas codificadas pelo gene MHC tipo IIX, cuja expressão é afetada em pacientes Classe III. Além disso, o gene KATB6, com maior expressão no músculo masseter de indivíduos Classe III, estimula o fator de transcrição RUNX2, que regula a expressão do receptor FGFR2, envolvido na osteogênese e desenvolvimento da cartilagem condilar (REF).

O sequenciamento de RNA (RNA-seq) é utilizado para identificar quais genes estão ativos em diferentes tipos de tecido em determinados momentos. Nos estudos de Gedrange et al. (2006), essa técnica foi combinada ao GWAS para identificar níveis de mRNA de cadeia pesada de miosina dos músculos masseter de pacientes classe II e III, antes e após cirurgia ortognática. Constatou-se que os níveis da MyHC tipo I diminuíram em 87% após a intervenção, enquanto os de MyHC tipo II aumentaram, o que reforça seu impacto na progressão da má oclusão, assim como no desenvolvimento ósseo através da ação muscular (Zohud et al., 2023).

Já a análise de *loci* de caracteres quantitativos (QTL) é usada para identificar regiões no genoma associadas a características contínuas, como padrões de crescimento craniofacial. Estudos em modelos animais, como ratos, identificaram regiões específicas no cromossomo 7 que estão relacionadas ao desenvolvimento de más oclusões Classe I, como mordida aberta anterior (Lone et al., 2023).

Esses métodos de mapeamento genético são fundamentais na previsão e

acompanhamento do desenvolvimento do crescimento craniofacial, especialmente no que diz respeito ao crescimento sagital da face, pois são capazes de correlacionar variantes específicas a determinados fenótipos e possibilitam a compreensão de uma intrínseca rede de mecanismos moleculares que conduzem vias de sinalização, desenvolvimento ósseo e função muscular. De maneira geral, são técnicas que permitem um rico mapeamento da arquitetura genética e epigenética envolvida na morfologia craniofacial (Roosenboom et al., 2016; Zohud et al., 2023).

3.7. Perspectivas futuras para o tratamento ortodôntico baseado em genética

A Ortodontia, ao investigar o papel das mutações e variações genéticas na formação do complexo craniofacial, tem tornado possível categorizar biomarcadores que causam manifestação de diferentes tipos de fenótipos dentofaciais (Yu et al., 2021). Esse conhecimento, quando somado aos achados clínicos e cefalométricos, não apenas enriquece o diagnóstico, como também abre portas para uma nova forma de planejar o tratamento ortodôntico: personalizada, precisa e mais previsível.

A genética também oferece outras perspectivas terapêuticas inovadoras, como o uso da terapia gênica na modulação da movimentação ortodôntica através da direta integração de genes a células envolvidas na remodelação óssea (Atsawasuwana & Shirazi, 2018). A terapia gênica na ortodontia é complexa e instigante; contudo, demonstra algumas possíveis limitações, como desencadeamento de reações imunológicas, oncogenicidade e inativação do gene devido aos mecanismos de defesa celular (Siddique et al, 2016).

Com isso, a genética pode deixar de ser uma ciência distante dos consultórios odontológicos para tornar-se uma coadjuvante para os ortodontistas, ajudando-os a estabelecer um plano de tratamento mais seguro, com escolhas de intervenção previsíveis segundo os fatores os quais são expostos pela genética bem como

pelas variações impostas pela epigenética (Ravindran et al., 2022; Paddenberg-Schubert et al., 2023). A partir disso, o tratamento ortodôntico poderá ser elaborado segundo as necessidades biológicas de cada paciente, o que leva a Ortodontia a prognósticos cada vez mais promissores.

4. DISCUSSÃO

A presente revisão evidencia que o crescimento e desenvolvimento craniofacial são fenômenos multifatoriais, resultantes da complexa interação entre fatores genéticos (genótipo) e ambientais (fenótipo) (Mossey, 2010; Hersberger-Zurfluh et al., 2024). Estudos genéticos identificaram numerosos genes associados às más oclusões esqueléticas, muitos dos quais atuam por meio de vias de sinalização críticas, que controlam processos como ossificação, diferenciação osteoblástica e crescimento condilar, os quais são essenciais para a morfologia facial (Zhou et al., 2022; Zhang et al., 2021).

Além disso, polimorfismos genéticos e modificações epigenéticas estão diretamente relacionados a padrões de crescimento sagital e vertical. A presença de variações comuns entre diferentes tipos de más oclusões e alterações dentofaciais, como mordida aberta e prognatismo, destaca a sobreposição funcional de certos genes e sugere mecanismos regulatórios compartilhados (Mani et al., 2023).

Fatores ambientais, como hábitos bucais deletérios e respiração bucal, também modulam o crescimento facial por meio de mecanismos epigenéticos, reforçando a importância de sua identificação precoce. Estudos com gêmeos monozigóticos

corroboram esse ponto ao mostrarem diferenças fenotípicas significativas apesar da identidade genética, sugerindo que o ambiente atua como modulador da expressão gênica (Carvalho et al., 2019).

A caracterização fenotípica precisa, por meio da cefalometria e da análise tridimensional das arcadas, também se mostrou essencial na distinção entre padrões genéticos e funcionais, assim como a identificação de marcadores genéticos e fenotípicos possibilita a construção de planos de tratamento ortodôntico personalizados e preditivos, inaugurando uma era de ortodontia de precisão (Zhang et al., 2021; Ha et al., 2022).

5. CONCLUSÃO

A integração entre genética, epigenética e a prática clínica representa o futuro da ortodontia diagnóstica e terapêutica, onde as particularidades biológicas de cada paciente serão respeitadas e incorporadas, estabelecendo um melhor prognóstico. A partir disso, o tratamento ortodôntico tornar-se-á mais preciso, e a prática clínica se consolida como uma verdadeira transposição da ciência teórica para a aplicada.

6. REFERÊNCIAS

1. ALVESALO, L. Cromossomos sexuais humanos no crescimento oral e craniofacial. *Arq Biol Oral*. 2009;54:S18–S24.
2. ALVESALO, L. Human sex chromosomes in oral and craniofacial growth. *Arch Oral Biol*. 2009;54(Suppl 1):S18–S24. doi:10.1016/j.archoralbio.2008.06.004.
3. ANGLE, E.H. Classification of malocclusion. *Dental Cosmos*. 1899;41(3):248–264.
4. APRIDINI, N.; et al. Influência genética e epigenética do músculo masseter no desenvolvimento da má oclusão esquelética. *Anais da Conferência AIP*. 2021;2344(1).
5. ATSAWASUWAN, P.; SHIRAZI, S. Avanços na movimentação dentária ortodôntica: aspectos da terapia gênica e da biologia molecular [Internet]. In: *Abordagens Atuais em Ortodontia*. IntechOpen; 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.80287>
6. AWAD, D.; REINERT, S.; KLUBA, S. Accuracy of three-dimensional soft-tissue prediction considering the facial aesthetic units using a virtual planning system in orthognathic surgery. *J Pers Med*. 2022;12(9):1379. doi:10.3390/jpm12091379.
7. BEZAMAT, M.; CARVER, C.E.; VIEIRA, A.R. Family-based GWAS for dental Class I malocclusion and clefts. *BMC Oral Health*. 2024;24(1):665.
8. BHAGIRATH, A.Y.; MEDAPATI, M.R.; DE JESUS, V.C.; YADAV, S.; HINTON, M.; DAKSHINAMURTI, S.; et al. Role of maternal infections and inflammatory responses on craniofacial development. *Front Oral Health*. 2021;2:735634. doi:10.3389/froh.2021.735634.
9. CARVALHO, I.F.; DAMASCENO, J.X.; COUTO, J.L.P.; ARAÚJO, L.L.; CAVALCANTE, M.S.; AVELAR, R.L.; et al. Aspectos genéticos e epigenéticos relacionados com maloclusão: relato de casos de gêmeos monozigóticos. *Braz J Health Rev*. 2019;2(5):4719–4730.
10. CHAVES JUNIOR, C.M.; MARTINS, A.B.O.; SOBREIRA NETO, M.A.; MORO, A.; GUIMARÃES, T.M.; DAL FABBRO, C. Avaliação do padrão craniofacial de indivíduos do Nordeste brasileiro portadores de apneia obstrutiva do sono: estudo cefalométrico. *Orthod Sci Pract*. 2022;15(59):63–70. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/pt/biblio-1401100>
11. CHEN, H.; LIU, Z.; HU, X.; et al. Comparação da morfologia transversal mandibular entre indivíduos Classe I e Classe II com diferentes padrões verticais: com base em imagens de TCFC e análise estatística de forma. *BMC Oral Health*. 2021;21:238. doi:10.1186/s12903-021-01591-3
12. CLAES, P.; LIBERTON, D.K.; DANIELS, K.; ROSANA, K.M.; QUILLEN, E.E.; PEARSON, L.N.; et al. Modeling 3D facial shape from DNA. *PLoS Genet*. 2014;10(3):e1004224. doi:10.1371/journal.pgen.1004224.

13. CONSOLARO, A. O gene e a epigenética: as características dentárias e maxilares estão relacionadas com fatores ambientais ou os genes não comandam tudo ou o determinismo genético acabou? *Rev Dent Press Ortod Ortop Facial*. 2009;14(6):14–18. doi:10.1590/S1415-54192009000600003
14. CUNHA, A.; NELSON-FILHO, P.; MARAÑÓN-VÁSQUEZ, G.A.; DE CARVALHO RÁMOS, A.G.; DANTAS, B.; MONISE SEBASTIANI, A.; et al. Genetic variants in ACTN3 and MYO1H are associated with sagittal and vertical craniofacial skeletal patterns. *Arch Oral Biol*. 2018. doi:10.1016/j.archoralbio.2018.09.018.
15. DA SILVA, R.F.; et al. Mandible phenotype in Class III skeletal malocclusion. *Rev Científica do CRO-RJ (Rio de Janeiro Dent J)*. 2023;8(3):56–69.
16. DOU, X.W.; PARK, W.; LEE, S.; ZHANG, Q.Z.; CARRASCO, L.R.; LE, A.D. Perda da sinalização Notch3 aumenta a osteogênese de células-tronco mesenquimais do toro mandibular. *J Dent Res*. 2017;96(3):347–354. doi:10.1177/0022034516680349
17. ENLOW, D.H.; HANS, M.G. *Essentials of facial growth*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996.
18. GEDRANGE, T.; BÜTTNER, C.; SCHNEIDER, M.; LAUER, G.; MAI, R.; OPPITZ, R.; HARZER, W. Change of mRNA amount of myosin heavy chain in masseter muscle after orthognathic surgery of patients with malocclusion. *J Cranio-Maxillofac Surg*. 2006;34:110–115.
19. GEORGE, A.M.; FELICITA, A.S.; TANIA, S.D.M.; PRIYADHARSINI, J.V. Systematic review on the genetic factors associated with skeletal Class II malocclusion. *J Pharm Bioall Sci*. 2022;14(Suppl 1):S361-S367. doi:10.4103/jpbs.jpbs_743_21.
20. GERASCO, J.E.; HATHAWAY-SCHRADER, J.D.; POULIDES, N.A.; CARSON, M.D.; OKHURA, N.; WESTWATER, C.; HATCH, N.E.; NOVINCE, C.M. Commensal microbiota effects on craniofacial skeletal growth and morphology. *JBMR Plus*. 2023;7(8):e10775. doi:10.1002/jbm4.10775.
21. GERASSTEIN, M.B.; BRUCE, C.; ROZOWSKY, J.S.; ZHENG, D.; DU, J.; KORBEL, J.O.; EMANUELSSON, O.; ZHANG, Z.D.; WEISSMAN, S.; SNYDER, M. What is a gene, post-ENCODE? History and updated definition. *Genome Res*. 2007;17(6):669–681. doi:10.1101/gr.6339607.
22. GERSHATER, E.; LI, C.; HA, P.; CHUNG, C.-H.; TANNA, N.; ZOU, M.; ZHENG, Z. Genes and pathways associated with skeletal sagittal malocclusions: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2021;22:13037. doi:10.3390/ijms222313037.
23. GRIPPAUDO, C.; PAOLANTONIO, E.G.; ANTONINI, G.; SAULLE, R.; LA TORRE, G.; DELI, R. *ACTA OTORHINOLARYNGOLOGICA ITALICA*. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2016;36(5):386–394. doi:10.14639/0392-100x-770.
24. HA, S.W.; KIM, S.J.; CHOI, J.Y.; BAEK, S.H. Characterization of facial asymmetry phenotypes in adult patients with skeletal Class III malocclusion using three-

- dimensional computed tomography and cluster analysis. *Korean J Orthod.* 2022;52:85–101.
25. HERSBERGER-ZURFLUH, M.A.; MOTRO, M.; KANTARCI, A.; WILL, L.A.; ELIADES, T.; PAPAGEORGIOU, S.N. Genetic and environmental impact on mandibular growth in mono- and dizygotic twins during adolescence: A retrospective cohort study. *Int Orthod.* 2024;22(1):100842. doi:10.1016/j.ortho.2023.100842.
26. ICHIKAWA, E.; TACHIKI, C.; NOJIMA, K.; MATSUNAGA, S.; SUGAHARA, K.; WATANABE, A.; KASAHARA, N.; NISHII, Y. Characteristics of mandibular arch forms in patients with skeletal mandibular prognathism. *Diagnostics.* 2023;13:3237. doi:10.3390/diagnostics13203237.
27. JAENISCH, R.; BIRD, A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet.* 2003;33:245–254. doi:10.1038/ng1089.
28. JIANG, Q.; et al. Polimorfismos genéticos em FGFR2 são a base da má oclusão esquelética. *J Dent Res.* 2019;98(12):1340-7.
29. KIM, E.; KURODA, Y.; SOEDA, Y.; KOIZUMI, S.; YAMAGUCHI, T. Validation of machine learning models for craniofacial growth prediction. *Diagnostics.* 2023;13(21):3369. doi:10.3390/diagnostics13213369.
30. KIM, E.; KURODA, Y.; SOEDA, Y.; KOIZUMI, S.; YAMAGUCHI, T. Validation of machine learning models for craniofacial growth prediction. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(21):3369. doi:10.3390/diagnostics13213369.
31. LARKIN, A.; KIM, J.S.; KIM, N.; BAEK, S.H.; YAMADA, S.; PARK, K.; et al. Accuracy of artificial intelligence-assisted growth prediction in skeletal Class I preadolescent patients using serial lateral cephalograms for a 2-year growth interval. *Orthod Craniofac Res.* 2024;27(4):535-543. doi:10.1111/ocr.12764.
32. LEITE, J.M.V. Ortodontia baseada no genoma – prognatismo mandibular. Porto: Universidade Fernando Pessoa; 2017. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/6132/1/PPG_27860.pdf
33. LIN, L.; ZHAO, T.; QIN, D.; HUA, F.; HE, H. The impact of mouth breathing on dentofacial development: a concise review. *Front Public Health.* 2022;10:929165. doi:10.3389/fpubh.2022.929165.
34. LONE, I.M.; ZOHUD, O.; MIDLEJ, K.; AWADI, O.; MASARWA, S.; KROHN, S.; et al. Narrating the genetic landscape of human Class I occlusion: a perspective-infused review.
35. LONE, Iqbal M.; ZOHUD, Osayd; MIDLEJ, Kareem; KROHN, Sebastian; KIRSCHNECK, Christian; PROFF, Peter; WATTED, Nezar; IRAQI, Fuad A. Dissecting the complexity of skeletal-malocclusion-associated genetic and epigenetic mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, [S. l.], v. 24, n. 3, p. 2570, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24032570>.

36. MAJORANA, A.; BARDELLINI, E.; AMADORI, F.; et al. Timetable for oral prevention in childhood—developing dentition and oral habits: a current opinion. *Prog Orthod*. 2015;16:39. doi:10.1186/s40510-015-0107-8.
37. MARAÑÓN-VÁSQUEZ, G.A.; et al. Os genes GLI2 e GLI3 relacionados à agenesia dentária podem contribuir para a morfologia esquelética craniofacial em humanos. *Arch Oral Biol*. 2019;103:12–18. doi:10.1016/j.archoralbio.2019.05.001.
38. MOON, J.H.; SHIN, H.K.; LEE, J.M.; CHO, S.J.; PARK, J.A.; DONATELLI, R.E.; et al. Comparison of individualized facial growth prediction models based on the partial least squares and artificial intelligence. *Angle Orthod*. 2024;94(2):207-215. doi:10.2319/031723-181.1.
39. MOSSEY, P.A. The heritability of malocclusion: part 1—genetics, principles and terminology. *Br J Orthod*. 1999;26(2):103-13. doi:10.1093/ortho/26.2.103.
40. MOSS, M.L. The functional matrix hypothesis revisited. 3. The genomic thesis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1997;112(3):338-42. doi:10.1016/S0889-5406(97)70265-8.
41. MOSS, M.L. The functional matrix hypothesis revisited. 4. The epigenetic antithesis and the resolving synthesis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1997;112(4):410-7. doi:10.1016/s0889-5406(97)70049-0.
42. MOTTA, L.J.; MARTINS, M.D.; FERNANDES, K.P.S.; MESQUITA-FERRARI, R.A.; BIASOTTO-GONZALEZ, D.A.; BUSSADORI, S.K. Relação da postura cervical e oclusão dentária em crianças respiradoras orais. *Rev CEFAC*. 2009;11(1):298–304.
43. MYERS, M.; BROWN, M.D.; BADIRLI, S.; ECKERT, G.J.; JOHNSON, D.H.; TURKKAHARMAN, H. Long-term predictive modelling of the craniofacial complex using machine learning on 2D cephalometric radiographs. *Int Dent J*. 2025;75(1):236–247. doi:10.1016/j.identj.2024.12.023.
44. OCAK, I. Relationship between vertical facial morphology and dental arch measurements in Class II malocclusion: a retrospective study. *PeerJ*. 2023;11:e16031. doi:10.7717/peerj.16031.
45. PADDENBERG-SCHUBERT, E.; KÜCHLER, E.; BITENCOURT REIS, C.L.; et al. Novos insights sobre a genética do retrognatismo mandibular: novos genes candidatos. *J Orofac Orthop*. 2024.
46. PATNALA, R.; CLEMENTS, J.; BATRA, J. Candidate gene association studies: a comprehensive guide to useful in silico tools. *BMC Genet*. 2013;14:39. doi:10.1186/1471-2156-14-39.
47. PINTO, D.N.; MACIEL, S.S.C.; SILVA, P.G.B.; RODRIGUES, M.G.S.; GUERRA, L.M.C.; MESQUITA, K.C. Diferentes tipos de más oclusões em gêmeas monozigóticas: relato de 2 casos clínicos. *Rev Eletr Acervo Saúde*. 2024;24(12):e18131.

48. PORTIN, P. The concept of the gene: short history and present status. *Q Rev Biol.* 1993;68(2):173–223.
49. RATHI, S.; GILANI, R.; KAMBLE, R.; VISHNANI, R. Analysis of nasal morphology in skeletal Class I and skeletal Class II malocclusion: an observational study. *Cureus.* 2022;14(9):e29584. doi:10.7759/cureus.29584.
50. RAVINDRAN, R.; ANKATHIL, R. Precision orthodontics: how much can genomics and gene therapy help? *Saudi J Oral Dent Res.* 2022;7(2):61–71. doi:10.36348/sjodr.2022.v07i02.001.
51. ROOSENBOOM, J.; et al. Exploring the underlying genetics of craniofacial morphology through various sources of knowledge. *Biomed Res Int.* 2016;2016:3054578. doi:10.1155/2016/3054578.
52. SANDOVAL, C.; DÍAZ, A.; MANRÍQUEZ, G. Avaliação da coluna cervical e da morfologia craniofacial em más oclusões de Classe II e Classe III: uma abordagem morfométrica geométrica. *Cranio.* 2021;42(4):450–460. doi:10.1080/08869634.2021.1987040.
53. SANTANA, L.G.; FLORES-MIR, C.; IGLESIAS-LINARES, A.; PITHON, M.M.; MARQUES, L.S. Influence of heritability on occlusal traits: a systematic review of studies in twins. *Prog Orthod.* 2020;21(1):29. doi:10.1186/s40510-020-00330-8.
54. SHIBATA, S.; SUDA, N.; YODA, S.; et al. Camundongos deficientes em Runx2 não têm cartilagem condilar mandibular e têm cartilagem de Meckel deformada. *Anat Embryol.* 2004;208:273–280. doi:10.1007/s00429-004-0393-2.
55. SHUTO, T.; MINE, Y.; TANI, A.; TAJI, T.; MURAYAMA, T. Facial scans in clinical dentistry and related research: a scoping review. *Cureus.* 2025;17(4):e81662. doi:10.7759/cureus.81662.
56. SIDDIQUE, N.; RAZA, H.; AHMED, S.; KHURSHID, Z.; ZAFAR, M.S. Terapia gênica: uma mudança de paradigma na odontologia. *Genes.* 2016;7:98. doi:10.3390/genes7110098.
57. TOMITA, N.E.; BIJELLA, V.T.; FRANCO, L.J. Relação entre hábitos bucais e má oclusão em pré-escolares. *Rev Saude Publica.* 2000;34(3):299–303. doi:10.1590/S0034-89102000000300014.
58. TOWNSEND, G.; HARRIS, E.F.; LESOT, H.; CLAUSS, F.; BROOK, A. Morphogenetic fields within the human dentition: a new, clinically relevant synthesis of an old concept. *Arch Oral Biol.* 2009;54(Suppl 1):S34-44. doi:10.1016/j.archoralbio.2008.06.011.
59. WHITE, J.D.; INDENCLEEF, K.; NAQVI, S.; ELLER, R.J.; HOSKENS, H.; ROOSENBOOM, J.; LEE, M.K.; LI, J.; MOHAMMED, J.; RICHMOND, S.; et al. Insights into the genetic architecture of the human face. *Nat Genet.* 2021;53:45–53. doi:10.1038/s41588-020-00741-7.
60. YAHYA, S.N.; ABDUL RAZAK, N.S.; ABU BAKAR, N.; MOKHTAR, K.I.; KHARUDDIN, A.F. Análise do polimorfismo de nucleotídeo único MYO1H na má

- oclusão de classe III com prognatismo mandibular: um estudo preliminar. *IJUM Med J Malaysia*. 2017;16(2). doi:10.31436/imjm.v16i2.1048.
61. YAMADA, T.; SUGIYAMA, G.; MORI, Y. Masticatory muscle function affects the pathological conditions of dentofacial deformities. *Jpn Dent Sci Rev*. 2020;56(1):56–61. doi:10.1016/j.jdsr.2019.12.001.
62. YAN, X.; ZHANG, X.; CHEN, Y.; LONG, H.; LAI, W. Association of upper lip morphology characteristics with sagittal and vertical skeletal patterns: a cross sectional study. *Diagnostics*. 2021;11:1713. doi:10.3390/diagnostics11091713.
63. YU, J.; CHOI, Y.J.; CHOI, S.H.; JUNG, H.S.; LEE, J.H.; CHA, J.Y. The effect of genetic polymorphisms on treatment duration following premolar extraction. *Sci Rep*. 2021;11:15942. doi:10.1038/s41598-021-94979-8.
64. ZABRINA, S.; RAMADHANTI, J.; GULTOM, F.P.; AUERKARI, E.I. Genetic and epigenetic aspects of class III malocclusion with mandibular prognathism phenotypes. *AIP Conf Proc*.
65. ZHANG, M.; et al. Knockout específico de osteoblastos do gene do receptor do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) revela um papel essencial da sinalização do IGF na mineralização da matriz óssea. *Rev Quím Biol*. 2017;277(46):44005–44012.
66. ZOHUD, O.; LONE, I.M.; MIDLEJ, K.; OBAIDA, A.; MASARWA, S.; SCHRÖDER, A.; KÜCHLER, E.C.; NASHEF, A.; KASSEM, F.; REISER, V.; et al. Towards genetic dissection of skeletal Class III malocclusion: a review of genetic variations underlying the phenotype in humans and future directions. *J Clin Med*. 2023;12:3212. doi:10.3390/jcm12093212.
67. ECHEVERRY-QUICENO, L. M.; CANDELO, E.; GÓMEZ, E. **et al.** Características faciais específicas da população e precisão diagnóstica de doenças genéticas e raras em uma população colombiana miscigenada. *Scientific Reports*, v. 13, art. 6869, 2023.
68. NUNES, K.; *et al.* Impacto da miscigenação na evolução populacional e na saúde do Brasil. *Science*, v. 388, eadl3564, 2025. DOI: 10.1126/science.adl3564.
69. HUBBE, M. Craniofacial morphological diversity of North, Central, and South America: implications for discussions about oral biology and health. *Revista Argentina de Antropología Biológica*, v. 26, n. 2, p. 5, 2024.
70. ALHAMMADI, M. S.; HALBOUB, E.; FAYED, M. S.; LABIB, A.; EL-SAAIDI, C. Distribuição global de características de má oclusão: uma revisão sistemática. *Dental Press Journal of Orthodontics*, v. 23, n. 6, p. 40.e1–40.e10, 2018. DOI: 10.1590/2177-6709.23.6.40.e1-10.onl.