

João Manuel Vasconcelos Leite

Ortodontia Baseada no Genoma – Prognatismo Mandibular

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto 2017

João Manuel Vasconcelos Leite

Ortodontia Baseada no Genoma – Prognatismo Mandibular

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto 2017

João Manuel Vasconcelos Leite

Ortodontia Baseada no Genoma – Prognatismo Mandibular

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do grau de
Mestre em Medicina Dentária, sob a orientação do
Doutor Tiago Bessa Martins.

RESUMO

JOÃO MANUEL VASCONCELOS LEITE: Ortodontia Baseada no Genoma – Prognatismo Mandibular

(Sob orientação do Doutor Tiago Bessa Martins)

Uma das questões centrais da ortodontia moderna é: como as descobertas na área da genética afetarão diretamente conceitos e abordagens no tratamento ortodôntico e de que forma os fatores genômicos e epigenéticos podem ser manipulados e introduzidos no tratamento individual de cada paciente. O objetivo deste trabalho é demonstrar a importância da genética na previsão do crescimento mandibular. Esta dissertação é de índole teórica, estando desta forma isenta de qualquer tipo de trabalho prático experimental. Trata-se de uma revisão sistemática de trabalhos que estudaram o tema.

A ortodontia baseada no genoma usa a informação genética para melhorar o diagnóstico e tratamento de distúrbios dentários e deformidades dentofaciais. Nos últimos 20 anos houve uma convergência de princípios e conceitos entre a genética e a ortodontia que levará a um avanço significativo dos tratamentos ortodônticos, contudo a sua aplicação prática não será imediata.

Palavras-Chave: Prognatismo mandibular, genoma, saliva, biossensores.

ABSTRACT

JOÃO MANUEL VASCONCELOS LEITE: Genome Based Orthodontics - Mandibular Prognathism

(Under the orientation of Doctor Tiago Bessa Martins)

The central question in orthodontics in this millennium is: how discoveries in the field of genetics will directly affect concepts and approaches in orthodontic treatment and how genomic and epigenetic factors can be manipulated and introduced into the individual treatment of each patient. The aim of this study is to demonstrate the importance of genetics in the prediction of mandibular growth. This dissertation is of a theoretical nature, being thus exempt of any type of practical experimental work. This is a systematic review of papers that have studied the theme.

Genome based orthodontics uses genetic information to improve the diagnosis and treatment of dental disorders and dentofacial deformities. In the last 20 years there has been a convergence of principles and concepts between genetics and orthodontics that will lead to a significant advance in orthodontic treatments, however, its practical application will not be immediate.

Keywords: Mandibular prognathism, genome, saliva, biosensors.

Dedicatórias

*Às minhas origens e ao meu legado,
especialmente aos meus filhos Francisco e Tiago,
à minha avó Augusta, à minha mãe Laura e pai
Jorge e aos meus irmãos Liliana e Pedro.*

*Ao rochedo da minha vida, a minha esposa
Diana, o maior dos obrigados.*

*Pedras no meu caminho, apanho-as todas,
Um dia vou construir um castelo.*

Fernando Pessoa

Agradecimentos

Ao Doutor Tiago Bessa Martins, meu ilustre orientador, vão as minhas palavras de agradecimento sobretudo pelo seu exemplo de retidão intelectual, espírito observador e crítico.

Aos meus colegas e amigos que têm percorrido este árduo caminho comigo.

*Ao Manuel e ao Pietro, espero um dia poder retribuir toda a ajuda que me deram.
Aprendi muito convosco.*

ÍNDICE GERAL

I. INTRODUÇÃO.....	1
1. Materiais e métodos	3
II. DESENVOLVIMENTO	4
1. A ortodontia baseada no genoma.....	4
2. Prognatismo mandibular.....	5
2.1. Componente genética do prognatismo mandibular	6
2.2. Existe gene causal do prognatismo mandibular?.....	7
2.3. Tratamento do prognatismo mandibular.....	8
3. A Saliva como fluido de diagnóstico e o seu uso na análise de biomarcadores.....	9
4. Tecnologias de análise e detecção de biomarcadores na saliva.....	11
III. DISCUSSÃO.....	12
IV. CONCLUSÃO.....	14
V. BIBLIOGRAFIA	15

ÍNDICE DE FIGURAS E DE TABELAS

Figura 1 – Prognatismo mandibular	6
Figura 2 – Utilidade da análise salivar.....	10
Tabela 1- Objetivo do trabalho e justificação do tema.....	2
Tabela 2 - Critérios de inclusão e exclusão de artigos, descritores usados.....	3
Tabela 3 – <i>Loci</i> associados ao prognatismo mandíbula.....	8
Tabela 4 – Tecnologias principais usadas na detecção de biomarcadores na saliva.....	11

I. INTRODUÇÃO

O tratamento de anomalias esqueléticas faciais confronta o ortodontista com um desafio particular: melhorar o equilíbrio facial e corrigir a má oclusão. Isto é dependente do tipo de crescimento dos maxilares. Assim sendo, o tratamento dos desvios esqueléticos dos maxilares pode ser facilitado se o crescimento dos mesmos possa ser previsto. O crescimento facial é controlado pela herança genética e pelas influências ambientais sobre um indivíduo. A propensão genética é expressiva no tamanho, forma e posição da mandíbula, sendo uma informação crucial para o desenho do tratamento ortodôntico e o seu prognóstico (Dudas, 1973).

Segundo Carlson (2015) surgiu a partir do ano 2000 a era da ortodontia genômica, com o avanço da análise molecular de genes em animais e humanos.

A investigação ortodôntica começou a abordar efeitos específicos de variações de genes para fatores de crescimento e citocinas, de que forma estes poderiam afetar o desenvolvimento e movimento dentário (Vastardis, 2000; Iwasaki, 2006), reabsorção radicular (Al-Qawasmi, 2003; Low, 2005; Abass, 2008; Lages, 2009), dor na articulação temporomandibular (Herken, 2001) e a avaliação da maturação esquelética (Masou, 2009).

Após 2010, começou a ter um maior relevo o papel das variações genéticas, tais como polimorfismos de nucleótidos únicos, moléculas reguladoras, tais como microRNAs, bem como grupos mais complexos de genes, ou haplótipos, no estudo do crescimento e desenvolvimento dentofacial. (Ting, 2011; He, 2012; Ikuno, 2014).

Os cientistas estão a desenvolver e a utilizar cada vez mais, testes de diagnóstico de base genômica, proteômica e metabólica para melhor prever as respostas dos pacientes ao tratamento direcionado. Aplicando conhecimento genético ao campo da ortodontia aumentará o diagnóstico diferencial atual (Zanardi, 2012).

A percepção das variações genéticas em pacientes ortodônticos poderia permitir que o clínico selecionasse tratamentos dentofaciais e ortodônticos iniciais que visem impedir o desenvolvimento de Classe III de maloclusão (Xue, 2014).

Objetivos do trabalho	<p>Pretendemos analisar a aplicação atual da ortodontia baseada no genoma no tratamento do prognatismo mandibular, através da revisão da bibliografia mais relevante até à data, nomeadamente:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Relevância do diagnóstico genético para o planeamento do tratamento.▪ Componente genética do prognatismo mandibular.▪ Estudar o possível uso da saliva no diagnóstico e o seu uso na análise de biomarcadores na ortodontia baseada na genética e no tratamento do prognatismo mandibular.▪ Identificar possíveis tecnologias de análise e detecção de biomarcadores na saliva e seu possível uso na ortodontia genómica.
Justificação do tema	<p>A utilização de “tecnologias de precisão” na medicina dentária e em especial na ortodontia, nomeadamente sensores e biossensores, através de um fluído de diagnostico de excelência, mas ainda pouco explorado como a saliva, motiva para investigação futura nesta área.</p>

Tabela 1 – Objetivo do trabalho e justificação do tema

1. Materiais e Métodos

Em termos metodológicos e tendo por base os objetivos delineados para o seu desenvolvimento, procedeu-se à pesquisa de artigos científicos e outras publicações, através das fontes de pesquisa científicas: *PubMed* e no motor de busca *Google Académico*.

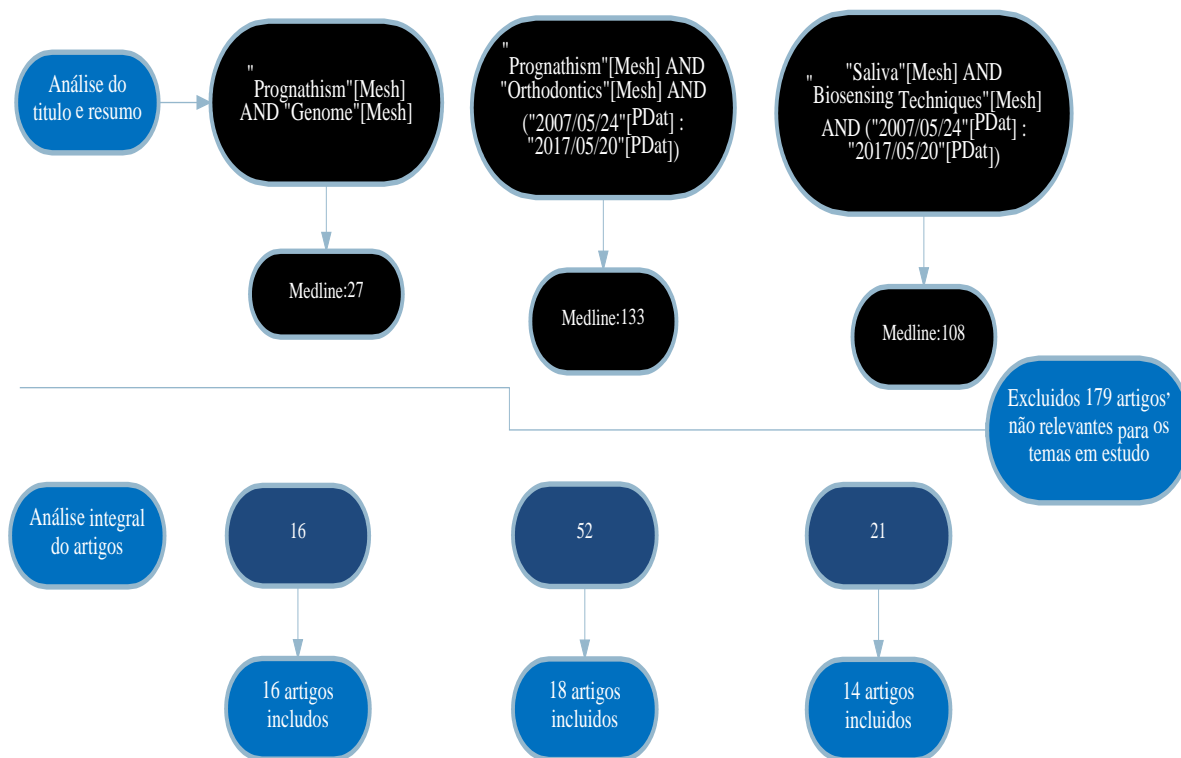


Tabela 2 –Critérios de inclusão e exclusão de artigos, descritores usados

A seleção dos artigos baseou-se na conformidade dos limites dos assuntos aos objetivos deste trabalho, limitando a pesquisa para artigos científicos e estudos escritos em inglês, cujo conteúdo é relevante e ainda com evidências experimentais acerca do tema. Não houve limite temporal para a bibliografia utilizada, tendo sido privilegiada a literatura mais recente não dispensando os artigos pioneiros na temática abordada.

II. DESENVOLVIMENTO

1.A ortodontia baseada no genoma

O campo denominado "ortodontia baseada no genoma" combina o conhecimento do genoma humano, tecnologias de informação e biotecnologia, com nanotecnologia para proporcionar tratamentos com base na variação individual versus tendências populacionais.

Conceitos fundamentais de genética e pesquisa translacional aplicada em ortodontia fornecem uma base para um novo ênfase na ortodontia baseada na genética, que estabelecerá uma base genômica moderna para grandes avanços no tratamento da má oclusão e deformidades dentofaciais, bem como muitas outras áreas de interesse para ortodontistas, através da avaliação da variação genética numa base de paciente-para-paciente (Wahl, 2005).

Com um entendimento específico sobre a importância de variantes genéticas chave para o crescimento dentofacial e da resposta ao tratamento, bem como, sobre as variações genômicas subjacentes de cada paciente, pode então ser possível adaptar o plano de tratamento ortodôntico para otimizar o resultado final para o paciente (Carlson, 2002).

Os ortodontistas no futuro irão recolher amostras de saliva ou de outros fluidos para a avaliação de biomarcadores de variações genética que possam afetar, positivamente e negativamente, o tratamento ortodôntico, seja para o estudo de movimentos dentários, má oclusão ou deformidades dentofaciais. Os genomas individuais e o potencial de expressão de fatores-chave de crescimento relacionadas a variações genéticas específicas, irão simplesmente tornar-se parte do fenótipo que o ortodontista avalia como parte do processo de diagnóstico e planejamento do tratamento (Carlson, 2015).

Dois exemplos de pesquisas ortodônticas publicadas no *American Journal of Orthodontics* ilustram o surgimento recente dos princípios da ortodontia baseada no genoma. Frazier (2010) focou a relevância do diagnóstico genético para o planejamento do tratamento, através da análise de mutações no receptor da hormona paratiróide, onde seria possível diagnosticar padrões de falhas de erupção dentária e com essa informação genética evitar o tratamento precoce com arco contínuo. Xue (2010) concluiu que a noção das variações

genéticas que levam ao crescimento da cartilagem condilar mandibular e posterior prognatismo mandibular, poderiam permitir que o clínico selecionasse tratamentos dentofaciais e ortodônticos, visando impedir o desenvolvimento de Classe III de maloclusão.

Hartsfield (2008), que foi talvez o primeiro a usar o termo "ortodontia baseada no genoma" para fins científicos, concluiu que os resultados dos pacientes em ortodontia podem ser afetados por genes polimórficos, o que torna importante compreender as variações genéticas em termos quantitativos.

Para alcançar esse objetivo, Hartsfield enfatizou a necessidade de incorporar abordagens metodológicas genômicas modernas à pesquisa clínica em ortodontia, como grandes estudos de associação genômica que poderiam então ser relacionados a ensaios clínicos randomizados de seguimento, usando amostras adequadamente estratificados com base no perfil genético.

2. Prognatismo mandibular

O prognatismo mandibular (PM) é um crescimento discrepante dos maxilares em excesso mandibular em relação à maxila, muitas vezes acompanhado por subdesenvolvimento da mesma causando transtornos oclusais. Observações de longa data indicam que o prognatismo mandibular é geneticamente determinado (Tomaszewska, 2013).

O prognatismo mandibular é um fenótipo dentofacial comum, no entanto, a sua prevalência varia entre diferentes populações. A maior incidência é observada em populações asiáticas (entre 10 a 15%), e a menor incidência ocorre em populações caucasianas (1%). (Li, 2005).

O prognatismo mandibular é a causa principal e mais frequente da má oclusão esquelética de classe III (Cruz, 2017).

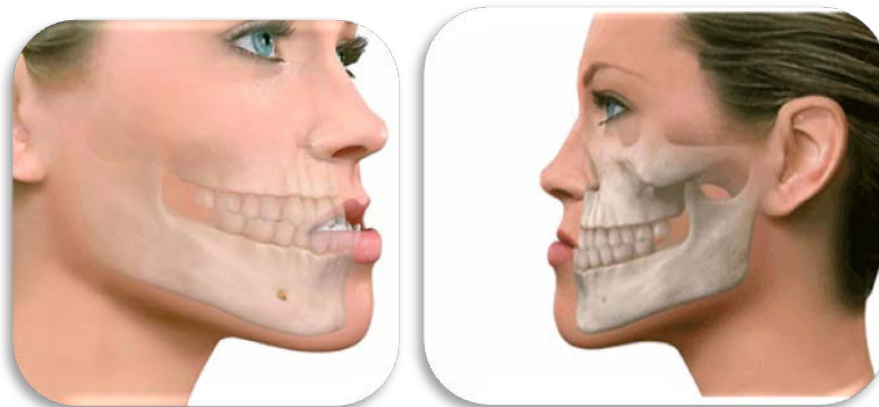


Figura 1 – Prognatismo Mandibular

Fonte: <http://maxilodexeus.com/>

2.1. Componente genética do prognatismo mandibular

A genética é derivada da palavra grega antiga *genetikos*. Mecanismos genéticos predominam durante o desenvolvimento e, portanto, os fatores genéticos devem ser considerados na etiologia das más oclusões e devem ser um elemento essencial no diagnóstico ortodôntico (Patel, 2016).

Num estudo recente, Normando (2011) sugeriu que a genética desempenha o papel mais importante e prevalece sobre o ambiente na etiologia da má oclusão dentária.

A expressão do prognatismo mandibular é um produto da genética e de fatores ambientais. A sua natureza multifatorial torna difícil o seu estudo e a sua compreensão (Tassopoulou-Fishell, 2012).

Embora vários fatores ambientais contribuam para a morfogênese da mandíbula, os fatores genéticos desempenham um papel substancial (Tassopoulou-Fishell, 2012).

Um dos aspetos mais desafiadores no tratamento ortodôntico é prever o crescimento mandibular. Está bem documentado através de estudos conduzidos em familiares e irmãos gémeos, que há uma forte ligação entre prognatismo mandibular e a genética. Mais especificamente, há evidências de herança autossômica dominante, com penetrância incompleta associada a esse fenótipo (Tassopoulou-Fishell, 2012).

2.2.Existência de um gene causal do prognatismo mandibular

Muito certamente múltiplos genes interagem no desenvolvimento desta condição, assim como para outros aspectos do crescimento. Estudos têm demonstrado que genes locais discretos estão associados com má oclusão de Classe III, especificamente prognatismo mandibular (Yamaguchi, 2005; Zanardi, 2012).

A existência de agregação familiar de prognatismo mandibular sugere que os componentes genéticos desempenham um papel importante na sua etiologia. Neste estudo realizado por Yamaguchi (2005), houve *loci* de susceptibilidade ao prognatismo mandibular nos cromossomas 1p36, 6q25 e 19p13.2 em famílias coreanas e japonesas. O autor refere que a identificação dos genes susceptíveis ao prognatismo mandibular, especialmente sobre o crescimento da mandíbula, pode levar ao desenvolvimento de novas ferramentas terapêuticas.

Tassopoulou-Fishell (2012) e Fontoura (2015) mostraram evidências de que um polimorfismo na miosina 1H (MYO1H) estava associado ao prognatismo mandibular. A mesma conclusão teve o estudo de Cruz (2017), mencionando que este poliformismo pode ser utilizado como marcador de susceptibilidade genética à má oclusão de Classe III com prognatismo mandibular. Além disso, outro estudo de associação genómica mostrou 2 *loci* (1p32.2 e 1p22.3) susceptíveis ao prognatismo mandibular em japoneses (Ikuno, 2014).

Segundo Nikopensius (2013), a região 12q22-q23 portadora de fosfatase de especificidade dupla 6 (DUSP6) pode estar geneticamente ligada ao prognatismo mandibular. O estudo de Li (2005) efectuado em pacientes chineses da etnia *Han* demonstrou *locus* no cromossoma 14q24.3-31.2 ao prognatismo mandibular.

De acordo com outros estudos, o receptor do gene da hormona do crescimento (GHR) parece desempenhar um papel importante no crescimento mandibular na população japonesa (Yamaguchi, 2001), chinesa (Zhou, 2005), coreana (Kang, 2009), e turca (Bayram, 2014).

Xue (2014) realizou uma série de estudos clínicos e animais sobre a genética de crescimento mandibular no laboratório de A. B. M. Rabie do Departamento de Ortodontia da

Universidade de Hong Kong, que revelou a associação entre um número de polimorfismos de nucleotídeo único localizados em colagénio de tipo II e variações no crescimento da cartilagem mandibular condilar, potencialmente originando prognatismo mandibular.

De acordo com Tomaszewska (2013), as principais regiões cromossômicas associadas ao prognatismo mandibular compreendem os *Loci* localizados nos seguintes cromossomas:

- 1 (1 p22.1 , 1 p22.2, 1 p36),
- 3 (3q26.2),
- 4 (4p1 6)
- 5 (5p1 3-p1 2),
- 6 (6q25),
- 1 1 (1 1 q22.2-q22.3),
- 1 2 (1 2q23, 1 2q1 3.1 3),
- 1 4 (1 4q24-q31)
- 1 9 (1 9p1 3.2).

Tabela 3 – *Loci* associados ao prognatismo mandíbula

2.3.O tratamento do prognatismo mandibular

Ikuno (2014) refere que a cirurgia ortognática é usada com frequência no tratamento de adultos com prognatismo mandibular, por outro lado, pacientes jovens com prognatismo mandibular recebem tratamento ortopédico com aparelhos de inibição de crescimento ósseo mandibular durante o seu período de desenvolvimento, com o objetivo de melhorar a relação anteroposterior da maxila e da mandíbula.

Contudo, apesar do controle do crescimento durante vários anos, a mandíbula por vezes cresce excessivamente, e há recidiva do prognatismo mandibular no final período de crescimento. Alguns pacientes precisarão de cirurgia ortognática apesar do uso prolongado de aparelhos ortopédicos (Ikuno, 2014).

Os ortodontistas poderiam selecionar um plano de tratamento mais adequado para o tratamento do prognatismo mandibular se pudessem prever a predisposição genética para o crescimento mandibular excessivo (Ikuno, 2014).

Atualmente, o diagnóstico e o tratamento da maioria dos diferentes tipos de más oclusões é repleto de inconsistências, relativamente ao momento (*timing*), duração e tipo de tratamento. Por exemplo, a decisão de tratar de forma precoce um paciente com má oclusão de Classe III, através da modificação do crescimento, camuflagem ortodôntica ou abordagem cirúrgica pode muitas vezes apresentar um dilema tanto para o clínico como para o doente. A escolha apropriada de tratamento é muitas vezes limitada pelo 'Subtipo' de má oclusão de Classe III apresentado, sendo contra-indicado em determinados pacientes a mentoneira ou a máscara facial de tração reversa maxilar. O primeiro passo na aplicação da genética na ortodontia deverá passar por desenvolver uma abordagem e categorização fenotípica detalhada, que possa ser correlacionada com os resultados das experiências genóticas (Zanardi, 2012).

3.A saliva como fluido de diagnóstico e o seu uso na análise de biomarcadores

Um biomarcador é um sinal informativo e pode ser uma hormona, uma citocina, um fator de crescimento, um fator inflamatório ou qualquer outro fator relacionado a uma condição específica. A especificidade e a sensibilidade de um biomarcador descrevem sua utilidade no diagnóstico de uma condição específica ou na previsão do seu progresso (Zhang, 2012).

A identificação de biomarcadores salivares e sua utilização como uma ferramenta de diagnóstico tem muitas vantagens. É de fácil coleta, e é muito menos invasiva em comparação com outros fluidos corporais tais como o soro ou a urina (Ellias, 2012).

Segundo Pfaffe (2011), a capacidade de monitorizar o estado de saúde, o início da doença, a progressão e o resultado do tratamento através de meios não invasivos é um objectivo altamente desejável na promoção e prestação de cuidados de saúde. A saliva é um meio perfeito para ser explorado para a vigilância da saúde e da doença.

Devido às propriedades difusivas da saliva, esta tem sido referida como "o espelho do corpo humano" (Pfaffe, 2011).

A quantidade e a qualidade do DNA obtido da saliva é comparável à do sangue (Abraham, 2012).

No diagnóstico, a saliva é uma excelente alternativa ao soro, pois contém quantidades suficientes de biomarcadores de doenças, ácido ribonucleico (RNA) e ácido desoxirribonucleico (DNA), e o método de coleta não é invasivo, seguro e fácil. A saliva também é mais fácil de manusear durante os procedimentos de diagnóstico do que o sangue porque não coagula.

A proteômica salivar tem sido utilizada na investigação ortodôntica para identificação de biomarcadores do movimento dentário (Ellias, 2012; Zhang, 2012).

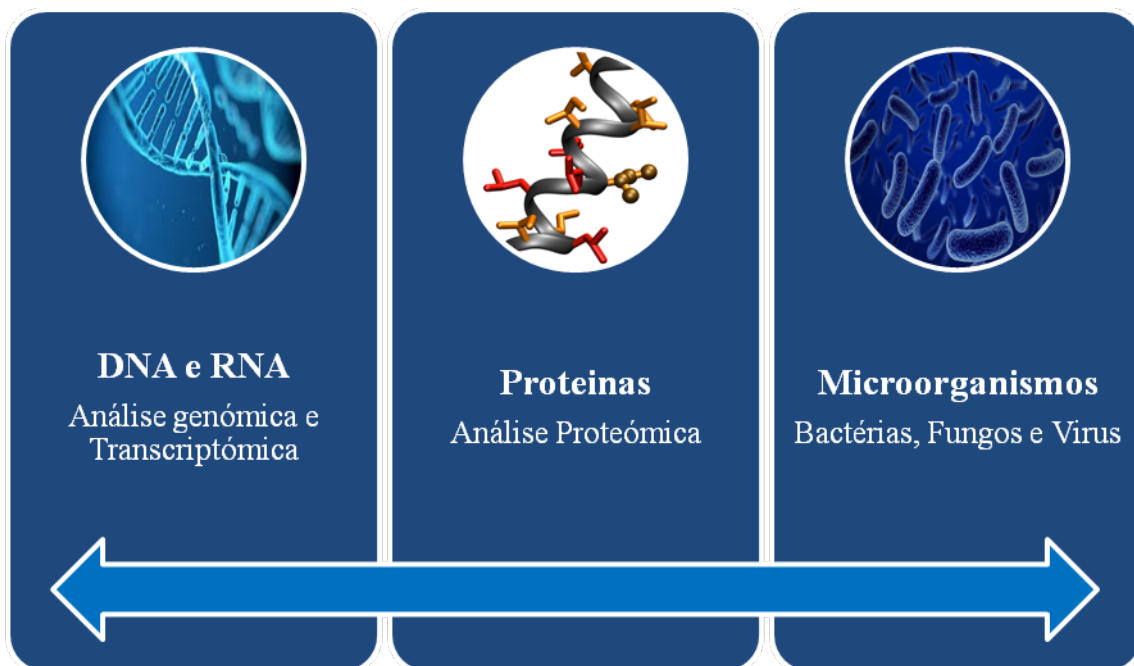


Figura 2 – Utilidade da análise salivar

Fonte: Adaptado de Abraham

4. Tecnologias de análise e detecção de biomarcadores na saliva

Mishra (2016) classificou em 4 grupos, as principais tecnologias e dispositivos de última geração que detectam biomarcadores na saliva: métodos eletroquímicos, marcação por fluorescência, microfluídicos e biossensores *in vivo*.

Métodos eletroquímicos: avanços recentes na detecção de analitos salivares envolvem principalmente métodos eletroquímicos. Os sensores eletroquímicos oferecem alta sensibilidade, especificidade e métodos de detecção não-destrutivos para biomoléculas (Chaubey, 2012).

Marcação por fluorescência: Wang (2013) desenvolveu um biossensor fluorescente que pode detectar DNA relacionado ao cancro oral na saliva. Este método de marcação de fluorescência utiliza uma estratégia de hibridação molecular "tipo sanduíche".

Microfluídicos: Um estudo recente de De (2014) resumiu os detalhes para extrair o ADN hipermetilado (hm-ADN) a partir de amostras biológicas de saliva utilizando um microfluídico de laboratório sobre um chip. Em 2015, foi desenvolvido um novo *lab on chip*, que utiliza a saliva para associar os subprodutos de energia de bactérias-alvo (*Helibacter pylori*) para a detecção do cancro gástrico (Zilberman, 2015).

Biossensores *in vivo*: Nos últimos cinco anos, registaram-se progressos incríveis no desenvolvimento de biossensores para monitorização *in vivo* de sinais fisiológicos (Hattori, 2014; Yeo, 2013) e detecção *in vivo* de analitos alvo (Mannoor, 2012). Recentemente, foram desenvolvidos dois tipos de biossensores orais portáteis, de protecção bucal, para monitorização contínua de metabolitos salivares, tais como o lactato (Kim, 2014) e ácido úrico (Kim, 2015).

Tabela 4 – Tecnologias principais usadas na detecção de biomarcadores na saliva

III. DISCUSSÃO

A opinião sobre a importância relativa da hereditariedade (genética) e o meio ambiente na etiologia e tratamento da má oclusão e deformidades dentofaciais tem oscilado como um pêndulo ao longo da história da ortodontia (Carlson, 2015).

Existem 2 razões por trás dessa oscilação. A primeira é que a maioria dos primeiros investigadores nestas áreas debateram estes dois temas (hereditariedade-ambiente) como uma dicotomia, que denota um conflito entre dois processos diametralmente opostos (Carlson, 2015).

A segunda razão para o efeito do pêndulo está relacionada com a natureza assimétrica das descobertas em ciência fundamental, como a genética, e a viabilidade de fazer avançar essas descobertas na ortodontia, especialmente no que diz respeito ao desenvolvimento de aplicações clínicas significativas (Carlson, 2015; Zanardi, 2012; Tassopoulou-Fishell, 2012).

As descobertas nas ciências básicas são frequentemente muito distantes das ciências aplicadas e clínicas. Esta dicotomia contribuiu de forma decisiva para levar à opinião de que os conceitos de hereditariedade são insuficientes e pouco compreensivos na ortodontia, causando o balancear do pêndulo para longe da genética e em direção aos fatores ambientais (Patel, 2016; Carlson, 2015 ; Normando, 2011).

O tratamento bem-sucedido de qualquer problema ortodôntico depende de um diagnóstico adequado da sua etiologia. Estudos e avanços recentes nas ciências genéticas permitiram que os ortodontistas compreendam melhor os efeitos da genética sobre a etiologia das características dentofaciais e muito em particular do prognatismo mandibular (Patel, 2016; Ikuno, 2014; Zanardi, 2012).

Na prática ortodôntica, a base genética de uma anomalia esquelética deve ser considerada durante o diagnóstico e o plano ortodôntico escolhido em conformidade. Contudo, são necessários mais estudos genéticos para determinar claramente todos os genes específicos que levam ao prognatismo mandibular (Cruz, 2017; Ikuno, 2014; Nikopensius, 2013; Zanardi, 2012).

A evolução contínua dos conceitos e métodos da genética aplicada em ortodontia levará a uma maior compreensão dos fatores genéticos e epigénicos que afetam o crescimento normal e anormal do complexo dentofacial (Frazier, 2010).

Tais desenvolvimentos inevitavelmente conduzirão a uma maior incorporação dos conceitos e princípios que agora fazem parte da medicina de precisão para a ortodontia baseada no genoma como principal abordagem clínica (Carlson, 2015).

Esta abordagem não conduzirá necessariamente a mudanças na forma como os ortodontistas tratam os pacientes. A biomecânica ortodôntica e os aparelhos continuarão sem dúvida a ser a principal abordagem para o tratamento de maloclusões e deformidades dentofaciais (Ikuno, 2014).

A mudança principal será vista no diagnóstico e planeamento do tratamento, relacionados com as opções mais eficazes para maloclusões, deformidades dentofaciais, irregularidades dentárias e às principais discrepâncias da mandíbula, como o prognatismo mandibular, numa lógica de paciente-a-paciente (Carlson, 2015).

Com o rápido progresso da genética molecular humana e o conhecimento dos projectos *HapMap* e genoma humano, podemos imaginar um momento em que haplótipos específicos estão ligados a sub-fenótipos distintos tais como os observados na má oclusão de Classe III e designamente no PM (Zanardi, 2012).

De acordo com Tomaszewska (2013) e Ikuno (2014), se pudermos categorizar os pacientes com base em subtipos, então poderemos começar a propor ensaios clínicos para identificar tratamentos pessoa-a-pessoa (isto é ortodontia baseada no genoma).

Deve-se referir que embora as proteínas e genes expressas na saliva possam potencialmente servir como biomarcadores em diversos tratamentos ortodonticos, o custo atual da análise e o equipamento necessário podem limitar fortemente o uso da proteómica e da genómica salivar como ferramenta de diagnóstico (Ellias, 2012).

IV. CONCLUSÃO

A compreensão contemporânea da genética e da epigenética suportam a visão que a relação entre hereditariedade e meio ambiente é uma dualidade, onde processos aparentemente contraditórios e opostos são complementares e necessários um para o outro.

À medida que se torna mais claro que genes potenciam o crescimento mandibular excessivo, é altamente provável que a análise genética contribuirá para a melhor gestão desse problema. Futuros avanços do ponto de vista da investigação ortodôntica nesta área, devem incluir a continuação da validação marcadores genéticos já descobertos, a descoberta de outros através de estudos genômicos de larga escala e a sua padronização.

A avaliação do genoma de cada paciente para determinar as opções mais eficazes para o tratamento será forçosamente incorporada na prática ortodôntica.

A aplicação de planos de tratamento para o prognatismo mandibular de base genética permitindo o diagnóstico precoce e a intervenção ortodôntica em tempo oportuno, serão inevitáveis, mas não iminentes.

V. BIBLIOGRAFIA

Abass, SK. , Hartsfield, JK. , Al-Qawasmi, RA. *et al.* (2008). Inheritance of susceptibility to root resorption associated with orthodontic force in mice. *American Journal Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 134 (6) pp. 742-50.

Abraham, J.E., Maranian, M.J., Spiteri, I., *et al.* (2012). Saliva samples are a viable alternative to blood samples as a source of DNA for high throughput genotyping. *BMC Medical Genomics*, 5 (19) pp. 1-6.

Al-Qawasmi, RA. , Hartsfield, JK. , Everett, ET. *et al.* (2003). Genetic predisposition to external apical root resorption.; *American Journal Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 123 (3) pp. 242-252.

Bayram, S., Basciftci, FA., Kurar, E. (2014). Relationship between P561T and C422F polymorphisms in growth hormone receptor and mandibular prognathism. *The Angle Orthodontist*, 84 (5) pp. 803-809.

Carlson, DS. (2002). Evolving concepts of heredity and genetics in orthodontics. *American Journal Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 43 (3) pp. 922-938.

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

Chaubey, A., Malhotra, B.D. (2002). Electrochemical biosensors, detecting and binding. *Biosensors and Bioelectronics*, 17 (67) pp. 441-456.

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

De, A., Sparreboom, W., van den Berg, *et al.* (2014). Rapid microfluidic solid-phase extraction system for hyper-methylated DNA enrichment and epigenetic analysis. *Biomicrofluidics* 8 (5), pp. 054-069.

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

Ellias, M., Zainal, S., Karsani, S., *et al.*, (2012). Proteomic Analysis of Saliva Identifies Potential Biomarkers for Orthodontic ToothMovement. *The ScientificWorld Journal*, 24 (4) pp. 43-49.

Frazier-Bowers, S., Rincon-Rodriguez, R., Zhou, J., *et al.* (2009). Evidence of linkage in a Hispanic cohort with a Class III dentofacial phenotype. *Journal of Dental Research* 88 (1) pp. 56-60.

Fontoura, C.S.G., Miller, S.F., Wehby, G.L., *et al.* (2015). Candidate Gene Analyses of Skeletal Variation in Malocclusion. *Journal of Dental Research*, 94 (7) pp. 913-920.

Hartsfield, JK. (2008). Genetics and orthodontics, current principles and techniques. *American Journal Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 122 (4) pp. 101-115.

Hattori, Y., Falgout, L., Lee, W., *et al.* (2014). Multifunctional Skin-like Electronics for Quantitative, Clinical Monitoring of Cutaneous Wound Healing. *Advanced healthcare materials*, 3 (10) pp. 1597-1607.

He, S., Hartsfield, JK Jr., Guo, Y. *et al.* (2012). Association between CYP19A1 genotype and pubertal sagittal jaw growth. *American Journal Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 142 (5) pp. 662-670.

Herken, H., Erdal, E., Mutlu, N. *et al.* (2001). Possible association of temporomandibular joint pain and dysfunction with a polymorphism in the serotonin transporter gene. *American Journal Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 120 (3) pp. 308-313.

Ikuno, K., Kajii, TS., Oka, A., *et al.* (2014). Microsatellite genome-wide association study for mandibular prognathism. *American Journal Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 145 (6) pp. 757-62

Iwasaki LR., Gibson CS., Crouch, LD. *et al.* (2006). Speed of tooth movement is related to stress and IL-1 gene polymorphisms. *American Journal Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 130 (6) pp. 698-709.

Kang. EH., Yamaguchi, T., Tajima, A., *et al.* (2009). Association of the growth hormone receptor gene polymorphisms with mandibular height in a Korean population. *Archives of Oral Biology*, 54 (6) pp. 556-62.

Kim, J., Valdes-Ramirez, G., Bandodkar, *et al.* (2014). Non-invasive mouthguard biosensor for continuous salivary monitoring of metabolites. *The Analyst*, 139 (7) pp. 1632-1636.

Kim, J., Imani, S., Araujo, W.R., *et al.* (2015). Wearable salivary uric acid mouthguard biosensor with integrated wireless electronics. *Biosensors and Bioelectronics*, 74 (5) pp. 1061-1068.

Lages, EM., Drummond, AF., Pretti, H. *et al.* (2009). Association of functional gene polymorphism IL-1beta in patients with external apical root resorption. *American Journal Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 136 (4) pp. 542-556.

Li, Q., Zhang, F., Li, X. *et al.* (2010). Genome scan for locus involved in mandibular prognathism in pedigrees from China. *Journal of Dental Research*; 90 (1) pp. 53-57.

Low, E., Zoellner, H., Kharbanda, OP. *et al.* (2005). Expression of mRNA for osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor kappa beta ligand (RANKL) during root resorption induced by the application of heavy orthodontic forces on rat molars. *American Journal Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 128 (5) pp. 497-503.

Mannoor, M.S., Tao, H., Clayton, J.D., *et al.* (2012). Graphene-based wireless bacteria detection on tooth enamel. *Nature Communications*, 27 (3) pp. 763-767.

Masoud MI, Masoud I, Kent RL Jr., *et al.* (2009). Relationship between blood-spot insulin-like growth factor 1 levels and hand-wrist assessment of skeletal maturity. *American Journal Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 136 (1) pp. 59-64.

Misha, S., Saadat, D., Kwon, O., *et al.* (2016). Recent advances in salivary cancer diagnostics enabled by biosensors and bioelectronics. *Biosensors and Bioelectronics*, 15 (81) pp. 181-197.

Nikopensus, T., Saag, M., Jagomägi, T., *et al.* (2013). A missense mutation in DUSP6 is associated with Class III malocclusion. *Journal of Dental Research*, 92 (10) pp. 893-898.

Normando, D., Faber, J., Guerreiro, JF., *et al.* (2011). Dental occlusion in a split Amazon indigenous population: genetics prevails over environment. *PLoS ONE* 6 (12) e28387.

Nunes, A.P., Oliveira, I.O., Santos, B.R., *et al.* (2012). Quality of DNA extracted from saliva samples collected with the Oragene™ DNA self-collection kit. *BMC Medical Genomics*, 12 (65) pp. 12-18.

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

Pfaffe, T., Cooper-Whiter, J., Beyerlein, P. *et al.* (2011). Diagnostic applications of Saliva. Diagnostic Potential of Saliva: Current state and future applications. *American Association for Clinical Chemistry*, 57 (5) pp. 675-687.

Tassopoulou-Fishell, M., Deeley, K., Harvey, E., *et al.* (2012). Genetic variation in Myosin 1H contributes to mandibular prognathism. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 141 (2) pp. 51-59.

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

Tomaszewska, A., Kopczynski, P., Flieger, R. (2013). Genetic basis of mandibular prognathism. *Archives of Biomedical Sciences*, 2 (1) pp. 16-19.

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

Wahl, N. (2005). Orthodontics in 3 millennia. Chapter 2: entering the modern era. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 127 (4) pp. 510-515.

Wang, Z., Zhang, J., Guo, Y., *et al.* (2013). Point of-care saliva biosensor systems for cancer diagnostics and prognostics. *Biosensors and Bioelectronics* 14 (45) pp. 108-113

Xue, F., Wong, RW., Rabie, AB. (2010). Genes, genetics, and Class III malocclusion. *Orthodontics & Craniofacial Research* 13 (2) pp. 69-74.

Xue, F., Rabie, AB., Luo, G. (2014). Analysis of the association of COL2A1 and IGF-1 with mandibular prognathism in a Chinese population. *Orthodontics & Craniofacial Research* 17 (3) pp. 144-149.

Yamaguchi, T., Maki, K., Shibasaki, Y., (2001). Growth hormone receptor gene variant and mandibular height in the normal Japanese population. *Journal of Dental Research* 119 (6) pp. 650-653.

Yamaguchi, T., Park, S.B., Narita, A., *et al.* (2005). Genome-wide Linkage Analysis of Mandibular Prognathism in Korean and Japanese Patients. *Journal of Dental Research* 84 (3) pp. 255-259.

Yeo, W.H., Kim, Y.S., Lee, J., *et al.* (2013). Multifunctional epidermal electronics printed directly onto the skin. *Advanced Materials*, 25 (20) pp. 273-278.

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

Zhang, J., Zhou, S. Zheng,H., *et al.* (2012). Magnetic bead-based salivary peptidome profiling analysis during orthodontic treatment durations. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 421 (2) pp. 844-849.

Zhou, J., Lu, Y., Gao, XH., *et al.* (2005). The growth hormone receptor gene is associated with mandibular height in a Chinese population. *Journal of Dental Research* 84 (12) pp. 1052-1056.

Zilberman, Y., Sonkusale, S.R. (2015). Microfluidic optoelectronic sensor for salivary diagnostics of stomach câncer. *Biosensors and Bioelectronics*, 13 (67) pp. 46-52.