

# O futuro da Odontologia: como a Medicina personalizada irá afetar o tratamento ortodôntico?

Gustavo Zanardi<sup>1</sup>, William R. Proffit<sup>2</sup>, Sylvia A. Frazier-Bowers<sup>3</sup>

Os cientistas estão rapidamente desenvolvendo e empregando testes de diagnóstico na área médica, baseados em genômica, proteômica e metabolômica, para prever de maneira mais acurada as respostas dos pacientes às diferentes terapias-alvo. Esse campo, denominado “medicina personalizada”, combina genoma humano, tecnologia da informação e biotecnologia com nanotecnologia, para oferecer tratamento com base na dicotomia variação individual *versus* tendências populacionais<sup>1,2</sup>. De forma semelhante, nos últimos 30 anos, os ortodontistas têm tido acesso a aparelhos ortodônticos com desenhos modernos, registros digitais, recursos avançados de imagem e a integração da estética dos tecidos moles no diagnóstico e planejamento do tratamento. É relativamente fácil observar como a introdução desses recursos tem contribuído sobremaneira para o avanço da especialidade. No entanto, quando se considera a influência da genética na Ortodontia contemporânea, os avanços são, talvez, não tão óbvios. Os pontos de vista aqui apresentados são baseados no princípio central de que a aplicação do conhecimento genético no campo da Ortodontia poderá modificar o diagnóstico

diferencial atual das más oclusões, permitindo o reconhecimento de diferentes tipos de má oclusão que são etiologicamente distintas e, por isso, podem responder ao tratamento de diferentes formas. Isso, sem dúvida, modificará a forma como os clínicos escolherão as modalidades terapêuticas no futuro.

A importância da genética nas más oclusões é conhecida há séculos e tem sido sempre um tema de grande debate e alguma controvérsia. Lundstrom<sup>3</sup> e outros<sup>4-10</sup> examinaram a questão da “natureza *versus* criação”, e encontraram que ambos influenciam de alguma forma no desenvolvimento das más oclusões, com a genética sendo responsável por até 50%. Em um estudo recente, Normando et al.<sup>11</sup> sugeriram que a genética desempenha o papel mais importante e prevalece sobre o meio-ambiente na etiologia das más oclusões dentárias. Essa conclusão foi, no entanto, diferente dos achados de muitos estudos com grupos derivados de população europeia. Independentemente de qual componente prevalece — se o ambiental ou o genético —, tem-se testemunhado, como resultado do Projeto Genoma Humano, uma explosão de avanços moleculares que está influenciando uma

<sup>1</sup> Mestre e Especialista em Ortodontia pela UERJ.

<sup>2</sup> Kenan Distinguished Professor, Departamento de Ortodontia, Faculdade de Odontologia, Universidade da Carolina do Norte em Chapel Hill.

<sup>3</sup> Associate Professor, Departamento de Ortodontia, Faculdade de Odontologia, Universidade da Carolina do Norte em Chapel Hill.

**Como citar este artigo:** Zanardi G, Proffit WR, Frazier-Bowers SA. The future of dentistry: How will personalized medicine affect orthodontic treatment? Dental Press J Orthod. 2012 May-June;17(3):3-6.

**Enviado em:** 2 de abril de 2012 - **Revisado e aceito:** 13 de abril de 2012

» Os autores declaram não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros, que representem conflito de interesse, nos produtos e companhias descritos nesse artigo.

**Endereço para correspondência:** Gustavo Zanardi  
Av. Brasil 177, apto. 2302, ed. Luz do Mar, Centro – Balneário Camboriú / SC  
CEP: 88.330-040 – Email: gugazanardi@hotmail.com

mudança de paradigma em direção a uma etiologia genética para muitos dos problemas de desenvolvimento, incluindo os distúrbios craniofaciais. Nesse artigo, será explorada a relação entre a genética e as más oclusões a partir de ambas as perspectivas: histórica e contemporânea.

## DIREÇÕES FUTURAS EM ORTODONTIA CLÍNICA E GENÉTICA

Atualmente, o diagnóstico e o tratamento da maioria dos tipos de má oclusão é repleto de inconsistências relativas ao tipo e à duração do tratamento, bem como sobre qual o melhor momento para realizá-lo. Por exemplo, a decisão de se tratar um paciente com má oclusão de Classe III em uma idade mais precoce através da modificação do crescimento, de se camuflar ortodonticamente ou de se indicar uma abordagem orto-cirúrgica frequentemente representa um dilema tanto para o clínico quanto para o paciente. A escolha apropriada do tratamento é, muitas vezes, limitada pelo “subtipo” específico da má oclusão de Classe III apresentada, sendo a tração reversa da maxila através da máscara facial e a utilização da mentoneira procedimentos contraindicados em determinados pacientes. Portanto, o primeiro e mais crítico passo na aplicação da genética na Ortodontia clínica deve ser o de desenvolver uma categorização fenotípica abrangente e detalhada das más oclusões, que possa, posteriormente, ser correlacionada com os resultados dos experimentos de genotipagem.

Dentro do espectro de problemas ortodônticos, a má oclusão de Classe III é um bom exemplo de origem que os ortodontistas reconhecem como sendo genética. No entanto, esse conhecimento não diminui o desafio no diagnóstico e no planejamento do tratamento. As questões de “quando e como” tratar ainda são problemáticas, em parte, devido a um problema geral na clínica ortodôntica. Mais especificamente, a maior parte do processo de diagnóstico, especialmente aquele baseado em análises cefalométricas, é ainda bastante controversa<sup>12</sup>. Para responder algumas dessas questões, uma proposta interessante seria desenvolver um sistema em que haja uma caracterização objetiva e detalhada das más oclusões em subtipos específicos (além da classificação de Angle), que possam ser correlacionados com haplótipos específicos. Utilizando a má oclusão

de Classe III como um modelo para esse exercício, a extensa variação do fenótipo da Classe III deve ser cuidadosamente caracterizada através do delineamento, por exemplo, de indivíduos portadores de uma relação de Classe III mensurada por alguns determinantes anteroposteriores (AP), tais como ANB e *overjet*; *versus* aqueles que apresentam um componente vertical, como a rotação para baixo e para trás da mandíbula, camuflando o problema AP. Nitidamente, muitos subtipos diferentes existem e podem apresentar variações na localização e na gravidade das distorções dos componentes. Quando esses subtipos de Classe III puderem ser totalmente caracterizados, eles poderão ser agrupados e utilizados para determinar como os subtipos fenotípicos (subfenótipos) são herdados dentro das famílias.

A pergunta é: “*Existe um gene para o prognatismo mandibular?*”. Quase certamente, múltiplos genes interagem no desenvolvimento dessa condição, assim como eles o fazem em outros aspectos do crescimento. Estudos têm demonstrado que discretas localizações genéticas estão associadas com a má oclusão de Classe III, mais especificamente com o prognatismo mandibular<sup>13</sup> e com a deficiência maxilar<sup>14</sup>. Outro estudo ainda mais recente<sup>15</sup> descobriu que uma variação genética da proteína miosina (Tipo I) contribui para o prognatismo mandibular, o que sugere que a função muscular pode desempenhar um papel mais importante do que se pensava no desenvolvimento e nas anormalidades das estruturas ósseas do complexo craniofacial. Além disso, é muito provável que a expressão dos genes seja diferente, dependendo do subtipo do problema. Os pesquisadores têm, hoje, à sua disposição diversas técnicas para mapear genes com precisão, e o sucesso desses métodos em identificar a base genética de dentes congenitamente ausentes é impressionante<sup>16</sup>. Uma estratégia semelhante pode ser aplicada para desvendar a base genética do prognatismo mandibular. Estudos com ratos já mostraram que diferentes *loci* de traços quantitativos (QTL) determinam a forma da mandíbula<sup>17</sup>. À medida que se torna mais evidente quais genes estão envolvidos no crescimento mandibular excessivo, é altamente provável que a análise genética auxilie os ortodontistas a lidar melhor com esse tipo de problema. O conhecimento do tipo de crescimento craniofacial e de variações genéticas específicas pode ajudar

na seleção da modalidade de tratamento ortodôntico e/ou cirúrgico e na identificação da época mais adequada para realizá-lo<sup>18</sup>.

Estudos sobre erupção dentária também fornecem evidências convincentes de que as más oclusões, e mais precisamente os distúrbios de erupção, apresentam etiologia genética. Estudos moleculares têm revelado que a erupção é, de fato, um processo bem coordenado e regulado por uma série de eventos sinalizadores entre o folículo dentário e o osso alveolar<sup>19</sup>. Uma interrupção nesse processo pode ocorrer como parte de uma síndrome ou como uma desordem não-sindrômica (isolada ou familiar), variando desde uma erupção atrasada<sup>20</sup> a uma falha completa do mecanismo de erupção primária (falha primária de erupção, FPE)<sup>21,22</sup>. Recentemente, relatos de alterações no gene do hormônio da paratiroide (PTH)<sup>19,23</sup> confirmaram a base molecular da erupção dentária. Uma mutação nesse gene resulta em uma falha marcante da erupção; um problema hereditário e que se manifesta tipicamente como uma mordida aberta posterior/lateral. Essa descoberta é importante por algumas razões, dentre elas: (1) uma vez que é difícil diferenciar um distúrbio de erupção não-sindrômico de outro (ex: anquilose *versus* FPE; ou retenção primária *versus* FPE), o conhecimento da sua causa genética irá, sem dúvida, ajudar a distinguir os de causa local daqueles de causa sistêmica; e (2) o estabelecimento de uma causa genética para os problemas de erupção irá facilitar a realização de um diagnóstico mais preciso e, portanto, de uma conduta clínica mais adequada para cada caso. Ou seja, nos casos em que se detectar uma falha de erupção devida a uma mutação genética, por exemplo, o tratamento com arcos ortodônticos contínuos deve ser evitado, pois isso irá somente piorar a mordida aberta lateral<sup>22</sup>.

A análise e a interpretação do genoma humano sinalizam o início de uma nova era da Medicina baseada em genes. Durante as próximas várias décadas, muitos dos materiais e métodos atuais poderão ser abandonados em favor de tecnologias de bioengenharia emergentes, geneticamente programadas para a pre-

venção e tratamento de doenças bucais, bem como para o reparo dos tecidos dentários danificados. O desenvolvimento e a implementação dessas terapias dentárias inovadoras exigirá uma educação intensiva dos profissionais, sendo necessária uma considerável reestruturação dos currículos do ensino odontológico. Além disso, torna-se imprescindível o surgimento de uma nova especialidade dentro da Odontologia<sup>24</sup>. Possíveis chaves para um tratamento bem-sucedido incluem o conhecimento de como diferentes pacientes respondem a distintas modalidades de tratamento e de que forma a história natural de muitos distúrbios esqueléticos e de tecidos moles gera impacto nos resultados do tratamento em curto e em longo prazo. Em um futuro mais distante, estudos de ligação que levam à identificação de mutações genéticas específicas responsáveis por determinadas más oclusões formarão a base para experimentos que poderão produzir drogas específicas e direcionadas para corrigir discrepâncias, por exemplo, no crescimento facial. Com o rápido progresso da Genética Molecular Humana e os conhecimentos adquiridos com os Projetos *HapMap* e Genoma Humano, é possível vislumbrar um momento em que haplótipos específicos estarão diretamente ligados a diferentes subfenótipos, tais como aqueles vistos nas má oclusões de Classe III. Somente quando for possível categorizar de forma adequada indivíduos em subtipos distintos de cada má oclusão é que será viável começar a propor experimentos e ensaios clínicos para identificar adequadamente um tratamento clínico mais direcionado; trata-se da utilização da Medicina personalizada em Ortodontia. Além disso, ferramentas de rastreamento genético (como a utilização de amostras de saliva ou de células bucais, colhidas na consulta de registros iniciais) podem ser utilizadas para o diagnóstico e para a predição de predisposições a possíveis consequências iatrogênicas nos pacientes. De qualquer maneira, à medida que o campo da Ortodontia continua a se desenvolver filosófica e tecnologicamente, os avanços no diagnóstico e no planejamento do tratamento são iminentes e inevitáveis.

## REFERÊNCIAS

1. Hamburg MA, Collins FS. The path to personalized medicine. *N Engl J Med*. 2010 Jul 22;363(4):301-4.
2. Slavkin HC. The human genome, implications for oral health and diseases, and dental education. *J Dent Educ*. 2001 May;65(5):463-79.
3. Lundström A. Nature versus nurture in dento-facial variation. *Eur J Orthod*. 1984 May;6(2):77-91.
4. Corruccini RS, Sharma K, Potter RH. Comparative genetic variance and heritability of dental occlusal variables in U.S. and Northwest Indian twins. *Am J Phys Anthropol*. 1986 Jul;70(3):293-9.
5. Harris EF, Smith RJ. A study of occlusion and arch widths in families. *Am J Orthod*. 1980 Aug;78(2):155-63.
6. Garib DG, Alencar BM, Ferreira FV, Ozawa TO. Anomalias dentárias associadas: o ortodontista decodificando a genética que rege os distúrbios de desenvolvimento dentário. *Dental Press J Orthod*. 2010 Mar-Apr;15(2):138-57.
7. Consolaro A, Consolaro RB, Martins-Ortiz MF, Freitas PZ. Conceitos de genética e hereditariedade aplicados à compreensão das reabsorções dentárias durante a movimentação ortodôntica. *Rev Dent Press Ortodon Ortop Facial*. 2004 Mar-Abr;9(2):79-94.
8. Silva AA. Estudo sobre o crescimento e desenvolvimento craniofacial: teste de associação entre marcadores genéticos e indicadores morfológicos numa amostra de fissurados labiopalatais do estado do Paraná - Brasil. *Rev Dent Press Ortodon Ortop Facial*. 2007 Jan-Fev;12(1):102-9.
9. Cruz RM, Oliveira SF. Análise genética de problemas craniofaciais: revisão da literatura e diretrizes para investigações clínico-laboratoriais (parte 1). *Rev Dent Press Ortodon Ortop Facial*. 2007 Set-Out;12(5):133-40.
10. Cruz RM, Oliveira SF. Análise genética de problemas craniofaciais: revisão da literatura e diretrizes para investigações clínico-laboratoriais (parte 2). *Rev Dent Press Ortodon Ortop Facial*. 2007 Set-Out;12(5):141-50.
11. Normando D, Faber J, Guerreiro JF, Abdo Quintão CC. Dental occlusion in a split Amazon indigenous population: genetics prevails over environment. *PLoS ONE* 2011;6(12):e28387. doi:10.1371/journal.pone.0028387
12. Proffit WR, White RP, Sarver D. Contemporary treatment of dentofacial deformity. St. Louis (Mo): CV Mosby; 2003.
13. Yamaguchi T, Park SB, Narita A, Maki K, Inoue I. Genome-wide linkage analysis of mandibular prognathism in Korean and Japanese patients. *J Dent Res*. 2005 Mar;84(3):255-9.
14. Frazier-Bowers S, Rincon-Rodriguez R, Zhou J, Alexander K, Lange E. Evidence of linkage in a Hispanic cohort with a class III dentofacial phenotype. *J Dent Res*. 2009 Jan;88(1):56-60.
15. Tassopoulou-Fishell M, Deeley K, Harvey EM, Sciote J, Vieira AR. Genetic variation in Myosin 1H contributes to mandibular prognathism. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2012 Jan;141(1):51-9.
16. Stockton DW, Das P, Goldenberg M, D'Souza RN, Patel PI. Mutation of PAX9 is associated with oligodontia. *Nat Genet*. 2000 Jan;24(1):18-9.
17. Klingenberg CP, Leamy LJ, Cheverud JM. Integration and modularity of quantitative trait locus effects on geometric shape in the mouse mandible. *Genetics*. 2004 Apr;166(4):1909-21.
18. Proffit WR, Fields HW Jr, Sarver D. Contemporary orthodontics. 4th ed. St. Louis (MO): Mosby Year Book; 2007.
19. Wise GE, King GJ. Mechanisms of tooth eruption and orthodontic tooth movement. *J Dent Res*. 2008 May;87(5):414-34.
20. Suri L, Gagari E, Vastardis H. Delayed tooth eruption: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. A literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2004 Oct;126(4):432-45.
21. Proffit WR, Vig KW. Primary failure of eruption: a possible cause of posterior open-bite. *Am J Orthod*. 1981 Aug;80(2):173-90.
22. Frazier-Bowers SA, Koehler KE, Ackerman JL, Proffit WR. Primary failure of eruption: further characterization of a rare eruption disorder. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2007 May;131(5):578.e1-11.
23. Decker E, Stellzig-Eisenhauer A, Fiebig BS, Rau C, Kress W, Saar K, et al. PTHR1 loss-of-function mutations in familial, nonsyndromic primary failure of tooth eruption. *Am J Hum Genet*. 2008 Dec;83(6):781-6.
24. Yeager AL. Where will the genome lead us? Dentistry in the 21st century. *J Am Dent Assoc*. 2001 Jun;132(6):801-7.