



CURSO DE ODONTOLOGIA

CLÉBER DIAS COSTA
KAROLAYNE MARIA SANTOS GUIMARÃES

FATORES ENVOLVIDOS NO CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO ÓSSEO E
TECIDUAL CRANIOFACIAL

UBERABA, MG
2022

CLÉBER DIAS COSTA
KAROLAYNE MARIA SANTOS GUIMARÃES

FATORES ENVOLVIDOS NO CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO ÓSSEO E
TECIDUAL CRANIOFACIAL

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao curso de Graduação em Odontologia da Universidade de Uberaba, como requisito parcial para obtenção do título de Cirurgião-Dentista.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Gláucia Helena Fortes

UBERABA, MG

2022

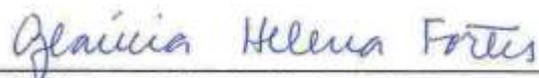
CLÉBER DIAS COSTA
KAROLAYNE MARIA SANTOS GUIMARÃES

**FATORES ENVOLVIDOS NO CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO ÓSSEO E
TECIDUAL CRANIOFACIAL**

Trabalho de Conclusão de Curso,
apresentado ao curso de Graduação em
Odontologia da Universidade de Uberaba,
como requisito parcial para obtenção do
título de Cirurgião-Dentista.

Aprovados em: 02/07/22

BANCA EXAMINADORA:



Prof. Dra. Gláucia Helena Fortes



Prof. Dra. Sanívia Pereira

RESUMO

O crescimento e desenvolvimento craniofacial é um processo multifatorial coordenados sob um rígido controle genético, influência interna e ambiental tais como: nutrição, fatores de crescimento, amamentação, deglutição, respiração, hábitos nocivos e parafuncionais. Para isso, foi realizada uma busca de artigos nas seguintes bases de dados: pubmed, google scholar, scielo, utilizando como meio de busca as palavras chaves “desenvolvimento”, “fatores de crescimento tecidual “, “craniofacial”, "development" e "tissue growth factors", no período de 2000 a 2022. O desenvolvimento tecidual craniofacial ocorre como resultado do conjunto de sequências de eventos normais de crescimento e desenvolvimento, associados ao cronograma fisiológico e funcional do ser humano. Com essa revisão de literatura, os conceitos básicos de crescimento e desenvolvimento do esqueleto craniofacial foram revisados para compreender como ocorrem esses fatores, visto que é essencial ao cirurgião-dentista desenvolver um tratamento bem-sucedido com seu paciente nas diversas áreas da Odontologia proporcionando uma saúde integrada multidisciplinar e minimizando as consequências desses fatores iatrogênicos e extrínsecos que possam a vir impactar no sistema estomatognático e na saúde geral do indivíduo.

Palavras-Chave: Desenvolvimento. Fatores de crescimento tecidual. Craniofacial.

ABSTRACT

Craniofacial growth and development is a multifactorial process coordinated under strict genetic control, internal and environmental influences such as: nutrition, growth factors, breastfeeding, swallowing, breathing, harmful and parafunctional habits. For this, a search for articles will be carried out in the following databases: pubmed, google scholar, scielo, using the keywords "development", "tissue growth factors", "craniofacial", "development" , "tissue growth factors", in the period from 2000 to 2022. Craniofacial tissue development occurs as a result of the set of sequences of normal growth and development events, associated with the physiological and functional schedule of the human being. With this literature review, we will review the basic concepts of growth and development of the craniofacial skeleton to understand how these factors occur, since it is essential for the dentist to develop a successful treatment with his patient in the various areas of dentistry in order to provide an integrated multidisciplinary health, in order to minimize the consequences of these iatrogenic and extrinsic factors that may impact the stomatognathic system and the general health of the individual.

Keywords: Development. Tissue growth factors. Craniofacial.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 OBJETIVOS	9
2.1 Objetivo geral	9
2.2 Objetivo específico	9
3 MATERIAL E MÉTODO	10
4 DISCUSSÃO	11
5 CONCLUSÃO	26
REFERÊNCIAS	27

1 INTRODUÇÃO

Desde a forma embrionária, os tecidos primitivos constituem-se por meio da diferenciação celular, a partir dos três folhetos embrionários: ectoderma, mesoderma e endoderma, dos quais originaram os tecidos, órgãos e sistemas orgânicos. As células do ectoderma dão origem ao sistema nervoso, órgãos sensoriais, epiderme, as do mesoderma formarão o esqueleto, músculos e os sistemas reprodutor, excretor e circulatório, enquanto que as células do endoderma dão origem ao sistema respiratório, revestimentos do tubo digestório, da vagina, da bexiga, fígado e pâncreas (GARCIA *et al.*, 2020; ROSSANT; TAM, 2002).

Em termos gerais, o “crescimento” é definido como aumento significativo da massa tecidual, sendo caracterizado por um aumento em magnitude quantitativa do tecido. Por outro lado, o “desenvolvimento” pode ser conceituado como um progresso de maturidade das funções teciduais, englobando a diferenciação progressiva em níveis celulares e teciduais, sendo então, uma mudança quantitativa e qualitativa. Portanto, o desenvolvimento tecidual é um processo biológico envolvido no crescimento (PINZAN *et al.*, 2013).

A partir da formação embrionária, os tecidos que compõem a porção craniofacial se desenvolvem mais rapidamente, uma vez que essas áreas são de vital importância para o homem. Nos vertebrados, a maxila e a mandíbula, como a maioria dos outros cranio-ossos faciais, são derivados de células da crista neural craniana (CNCCs). Essas células são conhecidas por sua multipotência e sua extensa migração através do embrião (THIERY; DUBAND; DELOUVEE, 1982; CHAI *et al.*, 2000; DOUARIN *et al.*, 2004).

Estudos de Von Limborgh (1968,1970 e 1972,) postularam diversas teorias na tentativa de confrontar e considerar os vários fatores envolvidos na regulação do crescimento craniofacial do homem. De acordo com seus estudos, o crescimento craniofacial é efetivamente influenciado por fatores genéticos e ambientais que parecem determinar a qualidade e a quantidade do crescimento tecidual no qual faz referência a atuação de hormônios, condições alimentares, hábitos, influências ambientais e à hereditariedade, que determinam a qualidade e a quantidade de crescimento (JANSON *et al.*, 2013). Para Thilander (1995), o crescimento pós-natal

da face é controlado por um sistema multifatorial que é influenciado intrinsecamente por fatores genéticos e extrinsecamente por fatores ambientais. Para Bishara (2000), prever como será o crescimento facial é complexo, pois cada indivíduo tem seu padrão de desenvolvimento único, influenciado por características genéticas internas e por fatores externos e ambientais, tais como, funções, doenças e hábitos.

O crescimento e desenvolvimento dos tecidos craniofaciais parecem ser afetados também por ações hormonais específicas. Pirinen *et al.*, (1995) mostraram que a deficiência de hormônios da tireoide pode estar associada ao hipodesenvolvimento ósseo e dentário. Estudos mostram também que condições alimentares e o estado nutricional do indivíduo são fundamentais na regulação do crescimento tecidual (MANLOVE; ROMEO; VENUGOPALAN, 2020). Gimenez *et al.*, (2008) defende que o tipo de aleitamento materno interfere no padrão de trabalho e movimentação dos músculos mastigatórios e no estabelecimento correto da deglutição e da respiração, além de suprir as necessidades nutricionais e neurológicas da criança.

O crescimento e desenvolvimento craniofacial foram mostrados ser afetados por inúmeros estímulos funcionais, como sucção, mastigação, deglutição e respiração (CHEN *et al.*, 2016). Outros estudos têm sugerido que hábitos de sucção nutritiva, tais como, a amamentação e o aleitamento artificial, hábitos de sucção não nutritiva como o uso da chupeta, sucção digital e sucção da língua, e o tempo de exposição a essas variáveis são fatores que podem interferir no crescimento e desenvolvimento do complexo maxilomandibular (YUAN & CHAI, 2019). Uma vez que o crescimento e desenvolvimento adequados dos ossos, músculos e nervos que compõem o sistema craniofacial é dependente de fatores genéticos e ambientais, presentes desde a vida intrauterina. Esses fatores ambientais podem afetar significativamente o crescimento e desenvolvimentos desses tecidos ao longo de toda a vida do indivíduo.

O presente estudo pretende levantar os estudos mais recentes sobre a influência dos fatores genéticos e ambientais envolvidos no crescimento e desenvolvimento craniofacial.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Relatar os principais fatores que influenciam no crescimento e desenvolvimento das estruturas ósseas e teciduais craniofaciais.

2.2 Objetivos Específicos

O tema foi estabelecido a fim de obter informações sobre os fatores envolvidos no crescimento e desenvolvimento dos tecidos craniofaciais e compreender os mecanismos fisiológicos estomatognático desses, para que o Cirurgião-Dentista seja capaz de reconhecer alterações e intervir de maneira eficaz nos fatores modificáveis, propondo o tratamento correto, de conduta coerente e embasado na literatura proposta neste presente estudo.

3 MATERIAL E MÉTODO

Este presente estudo consiste em um levantamento de busca de artigos científicos selecionados nas bases de dados: PubMed, Google Scholar, SciELO, publicados nos últimos vinte e dois anos (2000 - 2022), e foram utilizadas como meio de busca as palavras chave: “Desenvolvimento”, “Fatores de crescimento tecidual”, ‘Craniofacial”, “Development” e ‘Tissue growth factors’.

A inclusão dos artigos aconteceu a partir dos seguintes critérios: artigos cujo interesse seja relacionado ao tema desta revisão de literatura, artigos que citam os sistemas fisiológicos envolvidos no crescimento e desenvolvimento craniofacial, assim como os de fatores extrínsecos. Além disso, os critérios de exclusão foram artigos que não citam diretamente a correlação com as estruturas ósseas e teciduais craniofaciais.

4 DISCUSSÃO

O desenvolvimento e crescimento craniofacial é um processo embriológico complexo nas quais as estruturas craniofaciais são formadas na crista neural. Assim que as estruturas embriológicas relativamente normais tenham sido alcançadas, o feto normalmente começará a se mover e incluir movimentos faciais (JUDITH G. et. al, 2010).

Nos vertebrados, a maxila e a mandíbula, como a maioria dos outros ossos craniofaciais, são derivadas das células da crista neural craniana (CNCCs). Essas células são conhecidas por sua multipotência e sua extensa migração através do embrião (YUAN *et al.*, 2019).

Após o desenvolvimento embrionário das estruturas craniofaciais, inicia-se o movimento dos músculos faciais, que começam a se contrair entre a 6ª e a 8ª semanas de desenvolvimento, podendo ser observados na ultrassonografia pré-natal até 9 semanas após a fertilização. O mesoderma paraxial do primeiro (mastigação) e do segundo arco faríngeo (expressão facial) dá origem aos músculos da área craniofacial, enquanto os músculos derivados do terceiro e quarto arcos faríngeos estão envolvidos na deglutição e vocalização. Isto é, para que o rosto do recém-nascido humano tenha uma aparência morfológica normal, as contrações desses músculos devem ocorrer para estimular o crescimento e desenvolvimento anterior do osso, crescimento da cartilagem e massa muscular facial, sendo que a falta da contrações dos músculos craniofaciais pode levar a hipertelorismo ocular, zigoma e face médio planos, ponte nasal alta, ponta do nariz deprimida, boca pequena e aberta, trismo, microretrognatia, língua pequena e palato anormal, como: arco alto, úvula bífida, fenda submucosa e fenda palatina. A falta de movimento facial fetal leva a um conjunto preditivo de deformações secundárias, trazendo a importância do movimento musculares do feto durante o período embrionário para o normal desenvolvimento e crescimento craniofacial a partir das contrações intra-uterinas da mãe, que podem ser estimuladas por uma boa alimentação, equilíbrio nutricional, práticas de atividade físicas, alterações dos níveis glicose e elevado uso de cafeína, assim o feto aumentará sua atividade de movimento fetal, levando a

possível melhora do desenvolvimento craniofacial ao nascimento (HALL *et. al*, 2010).

Alguns estudos têm mostrado que fatores intrínsecos e extrínsecos podem afetar o crescimento e desenvolvimento dos tecidos (ROMANLI *et al.*, 2004), sendo que os fatores intrínsecos são aqueles relacionados a algo interior, a nível celular, já os extrínsecos são aqueles relacionados ao externo, como meio ambiente. O crescimento do corpo humano é determinado por fatores intrínsecos, como genética, hereditariedade e hormonal, mas também fatores extrínsecos como meio ambiente, tipo e duração de sucção (normal, artificial), nutrição, hábitos deletérios que geram anormalidades das estruturas anatômicas craniofaciais (musculares e ósseas). Esses fatores estão diretamente interligados, podendo interferir de maneira positiva no crescimento e desenvolvimento dos tecidos, podendo haver um crescimento efetivo na expressão máxima do potencial de crescimento genético dos tecidos ou retardar tal processo.

A genética pode ou não afetar o crescimento e desenvolvimento dos tecidos, uma vez que crianças com defeitos no crescimento, mas com gametas íntegros, podem ter filhos que não recebem nenhum gene defeituoso, seus tecidos e órgãos podem se desenvolver normalmente, sendo um exemplo de alteração de natureza genética, mas não hereditária. Clinicamente temos, por exemplo, o desenvolvimento da maxila, o qual seu tamanho pode ser definido geneticamente, mas o seu crescimento e o tamanho final pode ser influenciado pela relação com os demais ossos, os dentes, e fatores ambientais como nutricional, hábitos nocivos e vícios (Consolaro; 2010), podendo eles serem expressos ou simplesmente não se tornarem ativos ao longo da vida.

O desenvolvimento e crescimento craniofacial é um processo altamente coordenado que envolve processos de controle genético e influência ambiental e que o desenvolvimento do esqueleto craniofacial ocorre como resultado de uma sequência de eventos normais de desenvolvimento: crescimento e desenvolvimento do cérebro, desenvolvimento da via óptica, desenvolvimento da fala e da deglutição, desenvolvimento das vias aéreas e da faringe, desenvolvimento muscular e desenvolvimento e erupção dos dentes. (Manlove *et at.*, 2020)

Romani *et al.* (2002) propõem a atuação dos fatores extrínsecos no crescimento, sabendo-se que o processo de crescimento resulta da interação entre a carga genética e os fatores do meio ambiente, os quais permitirão a maior ou menor expressão do potencial genético, trazendo como fatores envolvidos no processo de crescimento fatores intrínsecos como genéticos, hormonais, hereditários e extrínsecos os quais destacam-se fatores ambientais, hábitos deletérios, culturais, socioeconômicos diante essa menor idade atuando de tal maneira que irá acelerar ou retardar tal processo.

O corpo humano é formado por agrupamentos celulares diversos, contendo cerca de mais de 10 trilhões de células, as quais constituem os conjuntos de órgão e sistemas, tais como: esqueléticos, endócrino, digestivo, muscular, nervoso, etc. Atualmente, os estudos de biologia molecular têm sido fundamentais na compreensão sobre as interações, funções e a estrutura dos genes a nível molecular, visando o estudo dos processos de replicação, transição, tradução, suas regulações e seus possíveis erros e características. Cada célula carrega consigo a molécula de DNA, responsável pelas atividades celulares, o qual também vai determinar a função de cada uma delas pelo gene, produzindo proteínas, enzimas, peptídeos, lipídeos, carboidratos, compondo as fitas de DNA que posteriormente formarão os componentes teciduais (Consolaro; 2010). A hereditariedade é o fenômeno pelo qual os genes, paterno e materno, são transmitidos aos filhos, na fusão dos gametas após a fecundação. A morfologia craniofacial tem um componente genético significativo.

Para confirmar esses achados, ou seja, o componente genético sobre o polimorfismo, Tomoyasy *et al.* (2009) estudaram o genótipo “single nucleotide polymorphism” (SNPs) em indivíduos japoneses saudáveis, sendo que o estudo mostrou que polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) no gene do receptor do hormônio do crescimento (GHR) estão associados à altura mandibular (TOMOYASY *et al.*, 2009). Foram feitas a utilização de 5 SNPs no exon 10 do GHR, estudando as relações entre genótipos e medidas lineares craniofaciais. As frequências alélicas em uma população multiétnica, tais como, população de chineses (grupo étnico Han), africanos, americanos, europeus, latino-americanos e hispânicos, também foram observadas. Houve uma associação significativa entre o genótipo SNPs e altura do ramo mandibular ($P = 0,029$), confirmando o relato anterior já estudado de

uma associação entre o polimorfismo P561T e altura do ramo mandibular. Além disso, o SNP C422F estava em desequilíbrio de ligação com o P561T. O estudo mostrou que indivíduos com genótipo CC do polimorfismo P561T e genótipo GG do polimorfismo C422F, apresentaram altura do ramo mandibular significativamente maior do que aqueles com genótipos CA e GT (TOMOYASY *et al.*, 2009). Quatro dos 5 SNPs foram encontrados quase exclusivamente em asiáticos, com frequências em outras populações extremamente pequenas. O resultado desse estudo em questão indica que os polimorfismos P561T e C422F do GHR estão associados à altura do ramo mandibular na população japonesa e sugerem que os SNPs do GHR associados aos japoneses são provavelmente diferentes em outros grupos étnicos. Isso pode explicar em parte a morfologia craniofacial diferente entre as diferentes etnias (TOMOYASY *et al.*, 2009).

Desta forma, observamos que o meio intrínseco como genético, hereditário e hormonal tem influência no meio extrínseco, desfavorecendo diretamente o crescimento e desenvolvimento craniofacial, como um todo, ao longo da vida.

Os hormônios tireoidianos são essenciais para as funções metabólicas teciduais, embora a glândula tireóide secreta principalmente o T4, virtualmente todas as ações biológicas dos hormônios tireoidianos ocorrem através da ligação do T3 ao seu receptor nuclear, a conversão extratireoidiana de T4 para T3 é responsável por aproximadamente 80% do T3 produzido em humanos. Duas enzimas, tipo 1 e tipo 2 iodotironina deiodinase (d1 e d2), catalisam essa reação de fundamental importância no metabolismo dos hormônios tireoidianos. A secreção tireoidiana é controlada principalmente pelo hormônio estimulante da tireoide (TSH), secretado pela hipófise anterior. A tireóide secreta principalmente dois hormônios: tiroxina (T4) e triiodotironina (T3). Ambos são responsáveis por aumentar intensamente as funções metabólicas do organismo (NUNES, 2003).

Diversos estudos também sugerem que fatores hormonais são fundamentais no crescimento das estruturas que compõem o sistema estomatognático. Segundo estudo experimental de Galindo *et al.* (2019), realizado em peixe-zebra, o hormônio da tireóide afeta todos os estágios de desenvolvimento da morfologia da mandíbula, variação da forma craniana e sua ossificação, resultando em alterações da mecânica mastigatória do animal. O peixe-zebra adulto apresenta mandíbula protuberante, mas na ausência do hormônio tireoidiano, houve prejuízo no

desenvolvimento do osso pré-maxilar, que é fundamental para a característica de mandíbula protrusa, dessa espécie. Este estudo, sugeriu que mudanças evolutivas na forma como os crânios se desenvolvem dependem do hormônio da tireóide e isso pode ter promovido, ao longo dos milhares de anos da evolução das espécies, a diversificação em diferentes nichos de alimentação. Ainda nesse estudo, os níveis do hormônio tireoidiano afetaram todos os estágios de desenvolvimento da estrutura mandibular dos peixes e conseqüentemente da mecânica mastigatória, sendo que na ausência de hormônio tireoidiano houve prejuízo no desenvolvimento do osso pré-maxilar, que é fundamental para a protrusão da mandíbula. As pré-maxilas de peixes-zebra juvenis precoces e peixes-zebra adultos com hipotireoidismo se assemelham aos de adultos dos gêneros *Danionella*, *Devario* e *Microdevario* que mostram pouca ou nenhuma protrusão da mandíbula. A ausência do hormônio tireoidiano afetou todos os estágios de desenvolvimento examinados, mas os efeitos foram mais pronunciados a metamorfose (GALINDO *et al.*, 2019), indicando que o hormônio tireoidiano tem importante papel no desenvolvimento mandibular ao longo da vida animal. A metamorfose dos peixes normalmente inclui mudanças significativas na morfologia trófica, acompanha uma mudança no nicho alimentar e coincide com o aumento da produção de hormônios tireoidianos (GALINDO *et al.*, 2019). Identificar os fatores de desenvolvimento que alteram a capacidade de crescimento das estruturas que compõem o sistema estomatognático, inclusive os ossos faciais, são fundamentais na compreensão das funções orais.

O hormônio tireoidiano (HT) é necessário para a síntese e secreção normal do hormônio do crescimento (GH). Tanto a deficiência de hormônio tireoidiano (hipotireoidismo) quanto o excesso de hormônio tireoidiano (hipertireoidismo) estão associados a alterações no desenvolvimento ósseo e no crescimento linear em crianças. Em modelos de roedores, a privação do hormônio da tireóide resulta em níveis reduzidos de mRNA do GH na hipófise, bem como na secreção do hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH) e do GH. O hormônio tireoidiano é importante para uma resposta normal a agentes que estimulam a secreção de GH, incluindo hormônio liberador da tireotropina (TRH) e hormônio liberador de hormônio do crescimento (GHRH), o esforço físico, a fome e doença crítica. Nos poucos estudos clínicos disponíveis, o tratamento imediato com o hormônio tireoidiano nos indivíduos com disfunção tireoidiana, geralmente mostraram evitar os impactos

negativos no desenvolvimento ósseo e no crescimento linear do corpo, sendo que nos indivíduos sem tratamento precoce com o hormônio tireoidiano mostraram alterações do crescimento irreversíveis. A resistência ao hormônio tireoidiano é uma síndrome clínica classicamente ligada a mutações no gene β do receptor do hormônio tireoidiano (TR β). Recentemente, foram identificadas famílias com mutações no gene α do receptor do hormônio tireoidiano (TR α). Anormalidades de crescimento e desenvolvimento são observadas em ambas as formas de resistência ao hormônio tireoidiano, mas são mais pronunciadas em indivíduos com mutação no gene TR α , nos quais déficits de crescimento e deformidades ósseas são as principais características clínicas.

De acordo com estudo de Kesterke *et al.* (2018) 3% das gestações nos EUA são afetadas por disfunção da tireóide associada aos níveis hiperativos da tireóide materna. O excesso de hormônios tireoidianos está ligado ao comprometimento neurológico e à variação craniofacial excessiva, afetando tanto o osso endocondral quanto o intramembranoso. Usando uma abordagem morfométrica geométrica, esse estudo avaliou o papel da superexposição de tiroxina, *in utero*, no crescimento de mandíbulas descendentes numa amostra de 241 camundongos, sendo uma análise de variação canônica onde utilizou 16 pontos de referência mandibulares unilaterais obtidos de microtomografia computadorizada 3D para avaliar as mudanças de forma entre controles não expostos ($n = 63$) e camundongos expostos ($n = 178$). Ao avaliar as mudanças na forma da mandíbula em três faixas etárias (15, 20 e 25 dias pós-natal) e, em diferentes níveis de dosagem (baixa, médio e alto), o estudo realizado mostrou que o excesso de tiroxina materna altera a forma mandibular da prole de maneira dependente da idade e da dosagem. As diferenças entre os grupos na forma geral foram significativas, mostrando grandes alterações nas regiões da mandíbula associadas à inserção muscular (processo coronóide, ângulo goníaco) e regiões de crescimento amplamente governadas pela articulação com a base do crânio (côndilo) e oclusão (alvéolo). Esses resultados complementam recentes estudos que demonstram que os níveis maternos de tiroxina podem alterar a base do crânio e a abóbada craniana da prole, contribuindo para uma melhor compreensão do desenvolvimento mandibular normal e anormal, bem como das implicações médicas do crescimento e desenvolvimento craniofacial (Kesterke *et al.*, 2018).

O estudo realizado teve como objetivo avaliar se a mutação missense heterozigótica P561T afeta o crescimento mandibular durante a primeira infância. A mutação missense heterozigótica P561T no receptor do hormônio do crescimento (GHR) é um polimorfismo genético candidato (polimorfismo de nucleotídeo único) para o crescimento mandibular humano (SASAKI *et al.*, 2009).

Com isso, a diferença no crescimento mandibular entre indivíduos heterozigotos P561T e do tipo selvagem foi analisada por medidas cefalométricas durante a infância. Os sujeitos incluíram 33 crianças com protrusão mandibular (3-12 anos, 16 homens e 17 mulheres) e 27 crianças normais (3-13 anos, 14 homens e 13 mulheres). DNA genômico extraído de células epiteliais bucais foi genotipado para a mutação heterozigótica P561T com uma análise molecular (reação em cadeia da polimerase - método de polimorfismo do comprimento do fragmento de restrição). Dois dos pacientes com oclusão normal e cinco com protrusão mandibular eram heterozigotos para a mutação. A análise do qui-quadrado mostrou que a frequência dessa mutação não diferiu estatisticamente entre os indivíduos normais e com protrusão mandibular. A análise do modelo multinível dos 101 cefalogramas mostrou que a mutação reduziu as medidas lineares da mandíbula. Esses achados sugerem que a mutação heterozigótica P561T afeta o crescimento mandibular durante a primeira infância, e essa mutação no gene GHR é hipotetizada para funcionar como um fator inibitório no processo de crescimento e desenvolvimento mandibular podendo afetar todo o sistema estomatognático (SASAKI *et al.*, 2009).

Portanto, os mecanismos mediadores da interação entre hormônio tireoidiano e hormônio do crescimento, ao nível de secreção e ação, são múltiplos, e o conhecimento dessas interações têm implicações clínicas, sendo de grande importância na compreensão do crescimento das estruturas que compõem o sistema estomatognático.

O fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I), produzido no fígado em resposta ao hormônio do crescimento, foi mostrado ser essencial para o desenvolvimento muscular e ósseo de camundongos experimentais, e ser um mediador primário das ações do hormônio do crescimento (GH). Camundongos com superexpressão de IGF-I músculo-específico (mlg f1 +/-) foram utilizados para determinar os efeitos dependentes de IGF-I e massa muscular no desenvolvimento do esqueleto craniofacial durante o crescimento pós-natal. Esses camundongos

apresentaram crescimento ósseo craniofacial acelerado quando comparados aos animais do tipo selvagem. A expressão de IGF-I mediada por vírus visando o crescimento do músculo masseter foi realizada para determinar se a modulação pós-natal com IGF-I alterava as estruturas mandibulares. O aumento do IGF-I no masseter afetou o ângulo do plano da base mandibular de forma lateral, aumentando a largura da mandíbula. É importante ressaltar que as alterações do comprimento mandibular associadas ao aumento de IGF-I não estavam presentes em camundongos com inibição genética da atividade do receptor de IGF-I muscular. Esses resultados demonstraram que o IGF-I pode afetar indiretamente o crescimento craniofacial através de aumentos dependentes de IGF-I na hipertrofia muscular. Esses achados têm implicações clínicas ao considerar o IGF-I como uma estratégia terapêutica para distúrbios craniofaciais. O aumento do IGF-I muscular também acelerou a espessura da cartilagem do côndilo mandibular (KOK *et al.*, 2021).

Segundo o estudo experimental realizado por Reis *et al.* (2022) o desenvolvimento normal craniofacial de ratos foi alterado por orquiectomia experimental (remoção testicular) em ratos, sugerindo que a testosterona é também um importante hormônio modulador do crescimento craniofacial. Esse estudo teve como objetivo principal avaliar o impacto da supressão de testosterona ST nas medidas cefalométricas e características histológicas dos centros de crescimento ósseo craniofacial, durante a fase de puberdade dos ratos experimentais. Trinta e seis ratos machos Wistar heterogêneos foram alocados aleatoriamente nos grupos orquiectomia experimental (ORX) e controle (sham). Aos 23 dias de idade (estágio pré-puberal), foram realizadas orquiectomia e cirurgia placebo. As medidas cefalométricas foram realizadas através de cefalogramas laterais durante e após a puberdade. Os animais foram eutanasiados com idade de 45 dias (estágio puberal) e 73 dias (estágio pós-puberal). Cortes histológicos dos centros de crescimento (côndilo, pré-maxila e sutura palatina mediana) foram corados com hematoxilina e eosina e sirius vermelha. Os testes t de Student ou U de Mann-Whitney foram usados para comparar as medidas cefalométricas lineares e angulares entre os grupos (erro $\alpha = 5\%$). As medidas lineares e angulares foram estatisticamente diferentes nos ratos ORX (ossos cranianos, maxila e mandíbula) aos 45 dias e 73 dias. A histologia condilar mostrou uma diminuição na diferenciação de pré-

condroblastos e um atraso na mineralização óssea nos ratos ORX. A vascularização da sutura palatina média foi menor no grupo ORX aos 45 dias. A síntese de fibras de colágeno tipo I e III foi menor nos grupos ORX. Na sutura pré-maxilar, as fibras colágenas foram melhor organizadas nos grupos sham (REIS *et al.*, 2022). Esses resultados sugerem que a supressão de testosterona afeta de forma significativa o crescimento e desenvolvimento ósseo craniofacial durante a puberdade.

Em estudo *in vivo* animal KÜCHLER *et al.* (2021) teve como objetivo investigar, se e de que forma os baixos níveis de estrogênio no período pré-pedóico afetam o desenvolvimento craniofacial na fase pós-audiovisual e quantificar a expressão genética de RANK, RANKL e OPG em locais de crescimento craniano em ratos deficientes de estrogênio ovariectomizados durante a puberdade. Foram realizadas cirurgias de controle (operadas por farsa, $n = 18$) e ovariectomia (OVX, $n = 18$) em ratos Wistar fêmeas de 21 dias de idade. Os animais eutanasiados com idade de 45 dias (estágio puberal) foram utilizados para análises de expressão genética ($n = 6$ por grupo) e imunohistoquímica de RANK, RANKL e OPG. Os animais eutanasiados aos 63 dias de idade (estágio pós-puberal) foram utilizados para medições. Na análise μ CT da mandíbula e maxila foram observadas muitas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos operados por farsa e OVX, como o aumento do comprimento dos ossos maxilares e mandibulares em animais OVX ($p < 0,05$). O volume de Condylar também foi significativamente diferente entre os grupos ($p < 0,05$). O grupo operado por sham apresentou maior nível de expressão RANK na sutura midpalatal ($p = 0,036$) e os níveis de razão RANKL:OPG foram mais elevados no grupo OVX ($p = 0,015$). Os resultados sugeriram que a deficiência de estrogênio durante o período pré-puberal está associada a alterações no comprimento do osso maxilar e mandibular e crescimento condilar (KUCHLER *et al.* 2021) uma vez que o hormônio estrogênio está intimamente relacionado a homeostase esquelética, que regula genes envolvidos na biologia e formação óssea.

Em outro estudo mais recente foram analisadas 12 amostras de ratos Wistar femininos randomizados em grupo experimental (OVX) e grupo de controle (SHAM). Com uma idade de 45 dias, os animais foram eutanasiados para análises de expressão miRNA. O RT-qPCR foi realizado para determinar a expressão miRNA30a e miRNA503 em locais de crescimento: sutura midpalatal, condyle, ângulo mandibular, sínfise, parassínfise e processo coronóide. Os dados foram

realizados utilizando-se os testes paramétricos em 5% do nível de significância, com objetivo de investigar se a deficiência de estrogênio durante a puberdade afeta a expressão de miRNA30a e miRNA503 em centros de crescimento maxilar e mandibular, e também avaliou se $ER\alpha$ e $ER\beta$ estão correlacionados com expressões miRNA30a e miRNA503. Os resultados apresentaram que miRNA 30a e miRNA503 possuíam níveis mais elevados no site condylar no grupo SHAM quando comparados com OVX. Nos centros de crescimento, observou-se diferença estatística significativa apenas para o miRNA30a ($p = 0,004$), quando comparada ângulo mandibular com condílo o grupo OVX ($p = 0,001$). Observou-se forte correlação positiva entre miRNA503 e $ER\alpha$ no côndilo do grupo OVX e também entre miRNA503 e $ER\beta$ no processo coronóide do grupo OVX. Os resultados sugeriram que o estrogênio regula miRNAs específicos em centros de crescimento maxilar e mandibular, que podem participar da regulação pós-prescricional de genes regulados por estrogênio (BÉRGAMO *et al.* 2022)

Frente à comprovada natureza multicausal do crescimento estrutural, vários estudos têm sido desenvolvidos, buscando relacionar variáveis biológicas, socioeconômicas, maternas, ambientais, culturais, demográficas, nutricionais, entre outras, com a sua etiologia, seu desenvolvimento e sua manutenção (ROMANI *et al.*,2002).

O crescimento sofre influência de fatores intrínsecos (genéticos e metabólicos) e extrínsecos (fatores ambientais, como alimentação, saúde, higiene, habitação, e o acesso aos serviços de saúde). Entre os fatores nutricionais, destacam-se as deficiências de vitaminas e oligoelementos que podem se associar à desnutrição ou depender da absorção insuficiente dos mesmos. Sendo assim, o cálcio é um dos principais componentes do tecido mineral ósseo e essencial para uma adequada formação óssea, que junto da vitamina D desempenha um papel importante nas funções metabólicas. Com isso, uma dieta insuficiente nesses nutrientes pode influenciar na formação do esqueleto e o processo de crescimento e desenvolvimento como um todo (BUENO *et al.* 2008).

A nutrição é um fator importante e modificável no desenvolvimento, manutenção da massa óssea e prevenção de doenças das estruturas ósseas. O desenvolvimento do pico de massa óssea é ainda o maior determinante dessa condição. Os efeitos dos nutrientes sobre as estruturas esqueléticas são intensos e

amplos; alguns, há anos, são consistentemente relacionados com a saúde óssea, como o cálcio, fósforo e vitamina D, entretanto, outros nutrientes vêm sendo sugeridos como essenciais para o metabolismo ósseo normal, como proteínas, lipídeos, potássio (K⁺), vitaminas K e A e cloreto (Cl⁻) de sódio (Na⁺). O osso é um tecido dinâmico que passa por remodelações constantes durante a vida; além disso, forma um reservatório de cálcio (Ca⁺⁺), magnésio (Mg⁺⁺), fósforo (P) e outros íons essenciais às funções homeostáticas. A abordagem nutricional para alcance de massa óssea máxima requer dieta balanceada e ingestão calórica adequada. Os nutrientes relacionados são: Ca + +, P, proteínas, potássio (K⁺), vitaminas A e K, flúor, zinco, cobre e boro. Bueno *et al* (2008) traz em seu estudo a importância da nutrição e as influências sobre a composição da saúde das estruturas ósseas para o crescimento e seu adequado desenvolvimento, sendo a vitamina A necessária para o crescimento ósseo normal; mostrando, entretanto, que, ingestões acima de 1.500m/dia de retinol foram associadas a menores DMO. A vitamina K é um nutriente essencial para a coagulação sanguínea; além disso funciona como co-fator na carboxilação de várias proteínas ósseas. A deficiência dessa vitamina pode reduzir a DMO e elevar o risco de osteoporose/fraturas osteoporóticas. A vitamina D é essencial para a homeostase do Ca e P, além de necessária para o desenvolvimento/manutenção normal das estruturas esqueléticas (55). Pesquisas recentes sugerem que a vitamina D ativa pode prevenir fraturas, não somente pela elevação da absorção intestinal de Ca, mas também por melhorar a qualidade e/ou resistência óssea. Deficiência subclínica de vitamina D em indivíduos adultos estabelece-se de forma sutil, com hipocalcemia leve, hiperparatireoidismo reacional e perda de MO. Deficiência grave poderá causar raquitismo, osteomalácia e exacerbar a perda óssea na osteoporose (BUENO *et al.*, 2008).

A glândula tireóide, além do T4 e T3, secreta também a calcitonina, hormônio importante para o metabolismo do cálcio. Atrás da glândula tireóide, localizam-se as paratireóides, que produzem paratormônio, responsável pela regulação de alguns nutrientes no sangue como fósforo, vitamina D e também de cálcio, tendo importância no seu metabolismo, conseqüentemente na constituição e qualidade óssea. A ação do hormônio tireoidiano (HT) está intimamente ligado a ação do GH, para o crescimento linear, para o crescimento de ossos longos, estimula o fechamento das epífises ósseas, ossificação endocondral, para a remodelação

óssea, estimula tanto a produção quanto a reabsorção de matriz óssea e a complementação da maturação neuronal.

Assim, mesmo na presença de níveis normais de GH, na ausência de HT, há comprometimento de crescimento da criança, levando a baixa estatura, sem fechamento das epífises dos ossos longos, além da osteoporose, doença caracterizada por decréscimo na massa esquelética e elevação da suscetibilidade a fraturas. Uma vez que alterações hormonais decorrentes do envelhecimento estão associadas ao comprometimento do desenvolvimento da massa óssea, a manutenção de nutrição adequada nesses indivíduos é fundamental para não comprometer de forma significativa o pico de desenvolvimento da massa óssea na fase adulta, além de reduzir o risco de desenvolver doenças osteometabólicas com o envelhecimento (Morais *et al.* 2007).

A influência das interações entre tais fatores nutricionais, meio ambiente, estilo de vida e hereditariedade, auxiliarão na compreensão da complexidade do desenvolvimento da osteoporose e subseqüentes fraturas. Em adição, o déficit energético pode acarretar redução da massa óssea, em face dos distúrbios endócrino-metabólicos desencadeados pela privação alimentar. Morais *et al.* (2007) mostrou em estudo o impacto dos nutrientes e ingestão calórica sobre o desenvolvimento ósseo, em diferentes estágios da vida, descrevendo possíveis interações entre nutrientes e como estas poderiam afetar a homeostase óssea e mineral.

O aleitamento materno é a fonte de nutrição mais adequada para o crescimento e desenvolvimento de um bebê nos primeiros seis meses de vida, sendo o leite materno a fonte ideal de nutrição para os bebês nos primeiros seis meses de vida. (COX *et al.* 2015).

O aleitamento materno, além dos benefícios nutricionais, imunológicos, emocionais e econômico-sociais, promove desenvolvimento adequado dos órgãos fonoarticulatórios quanto à mobilidade, força, postura, e o desenvolvimento das funções respiratórias, mastigatória, deglutição e articulação de sons da fala. Dessa forma, favorecendo o crescimento saudável do indivíduo, podendo expressar seu maior potencial de desenvolvimento, diversos estudos apontam que o vedamento labial é crucial para o desenvolvimento não só estomatognático, mas também

motor-oral, uma vez, que a pega correta na amamentação materna, na qual proporciona estímulos para o desenvolvimento motor, esquelético e muscular sendo estes necessários para o crescimento de estruturas anatômicas orofaciais, craniofaciais e gastrointestinais (NEIVA *et al.*, 2003).

Assim, o crescimento e desenvolvimento craniofacial incluindo músculos, ossos e dentes tem sido investigado por cientistas nos últimos anos e com base nos estudos realizados por Neiva *et al.*, (2003) pode-se inferir que o processo de amamentação funcionaria como uma matriz que fornece os estímulos biomecânicos ideais para o desenvolvimento craniofacial. Por outro lado, a sucção nutritiva e não nutritiva e a respiração oral não suprem as necessidades de sucção e acaba adquirindo hábitos de sucção não-nutritiva, dentre eles, a sucção digital e o uso de chupeta, decorrendo em alterações na oclusão dentária como mordida aberta anterior.

Outro estudo realizado por Leite *et. al* (1999) observou 100 crianças com idade de 2 a 11 anos e a amamentação que recebeu, verificaram que as que tiveram amamentação por mamadeira possuíam 40 % a mais de respiração oral do que os que obtiveram amamentação natural materna. Assim, observaram que isso tardiamente será um fator interligado ao mau desenvolvimento orofacial, da dentição, oclusão e até do esqueleto craniofacial. Participaram do estudo 222 crianças (4 anos) matriculadas em um programa de atenção à saúde precoce. A amostra foi dividida em dois grupos: G1 (crianças que usavam apenas um copo para beber) e G2 (aqueles que usaram uma mamadeira).

Em estudo Neto *et.al* (2012) acompanhou o desenvolvimento de 86 lactantes e seus hábitos de sucção até 36 meses os quais foram observados que hábitos de sucção nutritivos, como amamentação e a mamadeira e os não nutritivos, sendo eles o uso de chupeta estando associados a perda do fechamento labial, os quais ditavam posteriormente as características oclusais, mesmo que tenham sido introduzidos ou iniciados em idade precoce.

A curta duração do aleitamento materno está associada à prevalência de mordida cruzada posterior, ausência de espaço maxilar na dentição decídua e o desenvolvimento do hábito de sucção de chupeta, tornando-se assim o quadro da

dentição decídua propensa a desenvolver características oclusais anormais (CHEN *et al.*, 2016).

A amamentação natural é importante para o crescimento normal da criança, representa o fator inicial do bom desenvolvimento dentofacial, favorecendo a obtenção de uma oclusão dentária normal e, conseqüentemente, uma mastigação correta no futuro. Estimula também o crescimento anteroposterior da mandíbula. Além disso, determina uma relação adequada entre estruturas duras e moles do aparelho estomatognático, permitindo tonicidade e postura correta da língua, com lábios em perfeito vedamento, propiciando o estabelecimento da respiração nasal. Assim, promove um bom desenvolvimento das estruturas orais envolvidas no ato de sugar, contribuindo para uma boa fonoarticulação, mastigação, deglutição e respiração. O aleitamento artificial não supre essas necessidades que o aleitamento natural supre (Longo *et. al* 2005).

Baldrighi *et al.* (2001) avaliaram 180 crianças, de 4 a 6 anos de idade, de Bauru - SP/Brasil e observaram que a amamentação preveniu a ocorrência de hábitos bucais deletérios, principalmente quanto à sucção da chupeta, e diminuiu a incidência de alterações das funções estomatognáticas.

Estudos de D'Onofrio L. (2019) fez um breve levantamento da sintomatologia do distúrbio miofuncional orofacial (DMO) nas quais descreve 10 áreas da função oral que impactam o desenvolvimento oclusal e facial sendo uma dessas funções a amamentação que é uma das experiências mais críticas no desenvolvimento e crescimento craniofacial. Assim, a influência e o impacto do aleitamento materno ao contrário da mamadeira aos bebês, faz com que desenham palato duro por meio de pressão repetida e onda peristáltica através da sucção profunda na mama, nas quais essa se expande e molda o palato. Além disso, essa sucção requer compressão da mandíbula, o que ajuda a desenvolver melhor os músculos como o masseter, mostrando que fatores orais maternos como a amamentação se faz necessário no desenvolvimento e crescimento craniofacial enfatizando que a amamentação quanto mais tempo se faz presente, menor a probabilidade de uma má oclusão.

A amamentação é apontada como um fator determinante para o desenvolvimento craniofacial adequado, por promover intenso exercício da

musculatura orofacial, estimulando favoravelmente as funções da respiração, deglutição, mastigação e fonação (CARRASCOZA *et al.*, 2006).

Conceitualmente, é razoável pensar que a determinação dos padrões craniofaciais, normais ou patológicos, seja influenciada por uma ampla gama de fatores que interagem resultando na morfologia oclusal decídua. Esses fatores incluem determinantes socioeconômicos, práticas de amamentação e alimentação, hábitos de sucção nutritivos e não nutritivos, fatores respiratórios e funcionais, bem como fatores intrínsecos, ambientais, comportamentais e biológico-genéticos (NETO *et al.*, 2012).

5 CONCLUSÃO

Baseado nos estudos que sustentam este trabalho, o crescimento e desenvolvimento craniofacial é um processo que depende de diversos fatores, sendo eles intrínsecos tais como genéticos, hereditários, metabólicos, hormonais e extrínsecos como ambientais, nutricionais, comportamentais, culturais e socioeconômico, em que se faz necessário o reconhecimento do desenvolvimento correto das estrutura para que o Cirurgião-Dentista esteja apto a identificar quais são essas a fim de que sejam observados quaisquer alteração o mais prévio possível, para que então possa intervir adequadamente e que se tenha o incumbência do desenvolvimento e movimento das musculaturas e estruturas craniofaciais no crescimento simétrico da face e das funções estomatognáticas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BALDRIGHI, S.E.Z.M., PINZAN, A., ZWICKER, C.V.D., MICHELIN, C.R.S., ELIAS, F. **A importância do aleitamento natural na prevenção de alterações miofuncionais e ortodônticas.** Rev Dent Press Ortodon Ortop Maxilar. 2001; 6:111-21.

BÉRGAMO, A.Z.N., MADALENA, I.R., OMORI, M.A., RAMAZZOTTO, L.A., NELSON-FILHO, P., BARATTO-FILHO, F., PROFF, P., KIRSCHNECK, C., KUCHLER, E.C. **Deficiência de estrogênio durante a puberdade afeta a expressão de microRNA30a e microRNA503 no condíleo mandibular.** Ann Anat. 2022 Feb;240:151865. doi: 10.1016/j.aanat.2021.151865. Epub 2021 Nov 20. 34813926.

BISHARA, SE. **Facial and dental changes in adolescents and their clinical implications.** Angle Orthod. v. 70, n. 6, p. 471-83. 2000

BUENO, Aline L., e CZEPIELEWSKI, Mauro A. **A importância do consumo dietético de cálcio e vitamina D no crescimento.** Jornal de Pediatria [online]. 2008, v. 84, n. 5 [Acessado 24 Junho 2022], pp. 386-394. Disponível em: <<https://doi.org/10.2223/JPED.1816>>. Epub 10 Nov 2008. ISSN 1678-4782. <https://doi.org/10.2223/JPED.1816>.

CARRASCOZA, K., POSSOBON, R.F., TOMILA, L.M., DE MORAIS, A.B., **Consequences of bottle-feeding to the oral facial development of initially breastfed children.** Jornal de Pediatria, v. 82, p. 395-397, 2006.

CHEN, X.X., XIA, B., GE L.H., YUAN J.W. **[Effects of breast-feeding duration, bottle-feeding duration and oral habits on the occlusal characteristics of primary dentition].** Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. v. 48, n.6, p. 1060-1066. 2016.

CONSOLARO, Alberto *et al.* **Conceitos de genética e hereditariedade aplicados à compreensão das reabsorções dentárias durante a movimentação ortodôntica.** Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial [online]. 2004, v. 9, n. 2 [Acessado 28 Março 2022], pp. 79-94. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1415-54192004000200009>>. Epub 16 Set 2010. ISSN 1980-5500. <https://doi.org/10.1590/S1415-54192004000200009>.

COX, K.N., GIGILA, R.C., BINNS, C.W. **A influência das atitudes alimentares infantis na duração do aleitamento materno: evidências de um estudo de coorte na Austrália Ocidental rural.** Int Amamentação J. 2015 Ago 21;10:25. doi: 10.1186/s13006-015-0048-3. PMID: 26300952; PMCID: PMC4545972.

D'ONOFRIO L. **Oral dysfunction as a cause of malocclusion.** Orthod Craniofac Res. 2019 May;22 Suppl 1(Suppl 1):43-48. doi: 10.1111/ocr.12277. PMID: 31074141; PMCID: PMC6851783.

ESKICI, G., KARAHAN, Yilmaz S. **Atitudes e prática de mães turcas com bebês entre 0-24 meses em relação à nutrição infantil: A Escala de Atitude de Alimentação Infantil de Iowa.** Rev Nutr. 2022;35:e210097. <https://doi.org/10.1590/1678-9865202134e210097>.

ESTEVES, A., Stuani MBS, Kirschneck C, Proff P, Matsumoto MAN, Kuchler EC, Silva Barroso de Oliveira D. **A supressão da testosterona impacta as estruturas de crescimento craniofacial durante a puberdade : Estudo animal.** J Orofac Orthop. 11 de fevereiro de 2022. Inglês. doi: 10.1007/s00056-021-00373-4. Epub à frente da impressão. 35147736.

GARCIA., RINCON. L.J., AALENCAR. G.P., CARDOSO. M.A., NARVAI. P.C., FRAZÃO. P. **Effect of birth weight and nutritional status on transverse maxillary growth: Implications for maternal and infant health.** PLoS One. v. 15, n.1, 2020.

GIMENEZ, C.M.M *et al.* **Prevalência de más oclusões na primeira infância e sua relação com as formas de aleitamento e hábitos infantis.** Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial. Dental Press Editora, v. 13, n. 2, p. 70-83, 2008.

HALLI, J.G. **Importance of muscle movement for normal craniofacial development.** J Craniofac Surg. 2010 Sep;21(5):1336-8. doi: 10.1097/SCS.0b013e3181ebcd4f. PMID: 20818259.

KESTERKE MJ., JUDD MA, MOONEY MP, SIEGEL MI, ELSABTY M, HOWIE RN, WEINBERG SM, CRAY, JJ. **Ambiente materno e crescimento craniofacial: análise morfométrica geométrica das mudanças de forma mandibular com a superexposição utero da tireoxina em camundongos.** J Anat. 2018 Jul;233(1):46-54. doi: 10.1111/joa.12810. Epub 2018 Abr 2. PMID: 29611183; PMCID: PMC5987819.

KOK HJ, CROWDER CN, KOO Min C L, CHOI HY, LIN N, BARTON ER. **Fator de crescimento semelhante à insulina muscular-I modula o crescimento ósseo craniofacial murina.** Eur Cell Mater. 19 de jul de 2021;42:72-89. doi: 10.1111/122203/eCM.v042a06. 34279041.

KUCHLER, E.C, de LARA R.M., OMORI, M.A., MARAÑÓN-VÁSQUEZ G., BARATTO-FILHO F., NELSON-FILHO P., STUANI, M.B.S., BLANCK-LUBARSCH, M., SCHOROEDER, A., PROFF, P., KIRSCHNECK, C. **Effects of estrogen deficiency during puberty on maxillary and mandibular growth and associated gene expression - an μ CT study on rats.** Head Face Med. 2021 Apr 22;17(1):14. doi: 10.1186/s13005-021-00265-3. PMID: 33888144; PMCID: PMC8061017.

LE DOUARIN, N.M., CREUZET, S., COULY, G., DUPIN, E. **Neural crest cell plasticity and its limits.** Development.; v. 131, n.19, p. 4637-50. 2004.

LEITE, I.C.G., RODRIGUES, C.C., MEDEIROS, G.V., LEITE, I.C.G., PIRES, L.A. **Associação entre aleitamento materno e hábitos de sucção não nutritivos.** Rev Ass Paul Cir Dent 1999; 53(2):151-155.

LONGO, Giana Zarbato *et al.* **Crescimento de crianças até seis meses de idade, segundo categorias de aleitamento.** Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil [online]. 2005, v. 5, n. 1 [Acessado 25 Junho 2022] , pp. 109-118. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1519-38292005000100014>>. Epub 06 Maio 2005. ISSN 1806-9304. <https://doi.org/10.1590/S1519-38292005000100014>.

MANLOVE, A.E., ROMEO, G., VENUGOPALAN, S.R. **Craniofacial Growth: Current Theories and Influence on Management.** Oral Maxillofac Surg Clin North Am. v. 32, n.2, p. 167-175. 2020.

MORAIS, Glaucia Queiroz e Burgos, ARAÚJO, Maria Goretti Pessoa de . **Impacto dos nutrientes na saúde óssea: novas tendências.** Revista Brasileira de Ortopedia [online]. 2007, v. 42, n. 7 [Acessado 28 Março 2022] , pp. 189-194. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0102-36162007000700002>>. Epub 06 Nov 2007. ISSN 1982-4378. <https://doi.org/10.1590/S0102-36162007000700002>.

NEIVA, F.C., CATTONI. D.M., RAMOS. J.L, ISSLER. H. **Desmame precoce: implicações para o desenvolvimento motor-oral** [Early weaning: implications to oral motor development]. Jornal de Pediatria, v.79, n.1,p.7-12, 2003.

NUNES, Maria Tereza. **Hormônios tireoidianos: mecanismo de ação e importância biológica.** Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia [online]. 2003, v. 47, n. 6 [Acessado 25 Junho 2022] , pp. 639-643. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-27302003000600004>>. Epub 10 Mar 2004. ISSN 1677-9487. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302003000600004>.

PIRINEN, S. **Endocrine regulation of craniofacial growth.** Acta Odontologica Scandinava, v. 53, p. 179-85, 1995.

PINZAN, Arnaldo *et al.* **Crescimento e desenvolvimento craniofacial. Introdução à ortodontia.** Tradução São Paulo: Artes Médicas, 2013. Cap. 1, página 11. Acesso em: 27 jun. 2022.

ROSSANT, J; TAM, P. P. **Mouse development: patterning, orphogenesis, and organogenesis.** 1 ed. San Francisco: Academic Press. p. 736. 2002

REIS CLB, de F. P. M. M, CUNHA C.L.R., JUNIOR W.C.R., ARAÚJO, T.H., TOMOYASU Y, YAMAGUCHI T, TAJIMA A, NAKAJIMA T, INOUE I, MAKI K. **Mais evidências para uma associação entre a altura mandibular e o gene do receptor hormonal de crescimento em uma população japonesa.** Sou J Orthod Dentofacial Orthop. 2009 Out;136(4):536-41. doi: 10.1016/j.ajodo.2007.10.054. 19815155.

ROMANI, Sylvia de Azevedo Mello e Lira, PEDRO, Israel Cabral de. **Fatores determinantes do crescimento infantil.** Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil [online]. 2004, v. 4, n. 1 [Acessado 28 Março 2022] , pp. 15-23. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1519-38292004000100002>>. Epub 17 Maio 2004. ISSN 1806-9304. <https://doi.org/10.1590/S1519-38292004000100002>.

SANTOS Neto, Edson Theodoro dos, *et al.* **The influence of sucking habits on occlusion development in the first 36 months.** Dental Press Journal of Orthodontics [online]. 2012, v. 17, n. 4 [Accessed 26 June 2022] , pp. 96-104. Available from: <<https://doi.org/10.1590/S2176-94512012000400019>>. Epub 17 Oct 2012. ISSN 2177-6709. <https://doi.org/10.1590/S2176-9451201200040001>

SASAKI Y, SATOH K, HAYASAKI H, FUKUMOTO S, FUJIWARA T, NONAKA K. **O polimorfismo P561T do gene receptor hormonal de crescimento tem um efeito inibidor no crescimento mandibular em crianças pequenas.** Eur J Orthod. 2009 Oct;31(5):536-41. doi: 10.1093/ejo/cjp017. Epub 2009 Maio 15. 19447840.

THIERY, J.P., DUBAND, J.L., DELOUVÉE, A. **Pathways and mechanisms of avian trunk neural crest cell migration and localization.** Developmental biology. v. 93, n.2, p.324-43. 1982.

TSUBOI, Y., YAMASHIRO, T., ANDO. R., TAKANO-YAMAMOTO, T. **Evaluation of catch-up growth from orthodontic treatment and supplemental growth hormone therapy by using Z-scores.** Am J Orthod Dentofacial Orthop. v.133, n.3, p.450-8. 2008.

WILEN R, Naftolin F. **Pubertal food intake, body length, weight, and composition in the well fed female rat.** *Pediatr Res.* 1977 May;11(5):701-3. doi: 10.1203/00006450-197705000-00016. PMID: 859727.

YUAN, Y., CHAI, Y. **Regulatory mechanisms of jaw bone and tooth development.** *Curr Top Dev Biol.* 2019;133:91-118. doi: 10.1016/bs.ctdb.2018.12.013. Epub 2019 Feb 11. PMID: 30902260; PMCID: PMC6986348.