

A INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASSOCIADOS À PROTEÍNAS-CHAVES DO PTH E GH NO PROGNATISMO E RETROGNATISMO MANDIBULAR

THE INFLUENCE OF GENETIC POLYMORPHISMS ASSOCIATED WITH KEY PROTEINS OF PTH AND GH HORMONES ON MANDIBULAR PROGNATHISM AND RETROGNATHISM

Tháisa T.F.S Freitas¹, Priscila L. Aguiar², Thiago F. Benevides³, Joaquim Celestino S. Neto⁴, Maria T. C. Muniz⁵, Bruno M. Carvalho⁶

1 Especialista em Cirurgia Bucomaxilofacial, Hospital Getúlio Vargas; Mestranda em biologia Celular e molecular aplicada – UPE.

2 Especialista em Cirurgia Bucomaxilofacial, Hospital Getúlio Vargas; Mestranda em Cirurgia Bucomaxilofacial – UPE

3 Bacharel em Biomedicina e mestrando em Biologia Celular e Molecular Aplicada – UPE

4 Doutor em Cirurgia Bucomaxilofacial, Universidade de Pernambuco; Coordenador Acadêmico da Residência em Cirurgia Bucomaxilofacial – Hospital Getúlio Vargas/UPE

5 Doutora em Ciências Biológicas, Universidade Federal de São Paulo; Coordenadora do Instituto de Ciências Biológicas – UPE

6 Doutor em Fisiopatologia Médica; Coordenador geral da pró-reitoria de pós-graduação, pesquisa e inovação – PROPEGI/UPE

Resumo

Introdução: Genes envolvidos em uma variedade de funções metabólicas estão associados a más oclusões esqueléticas como prognatismo e retrognatismo mandibular, e ao desenvolvimento de padrões morfológicos da face. **Objetivo:** Este estudo teve como objetivo avaliar a possível correlação entre variações de SNPs relacionados a receptores específicos (PTH1R e GHR) de hormônios cruciais para o desenvolvimento esquelético-facial e crescimento mandibular. **Metodologia:** Através da estratégia PICO, fizemos uma revisão da literatura dos estudos dos últimos 20 anos nas principais bases de dados, para análise e síntese do fenômeno estudado.

Revisão: O GH desempenha um papel crucial na regulação do crescimento e do metabolismo ósseo. Possíveis variações associadas a esse receptor podem alterar sua expressão e repercutir sobre o desenvolvimento do complexo craniofacial. O PTH1R é o principal receptor funcional para o PTH endógeno e anormalidades na sua via de sinalização podem repercutir no crescimento e maturação esquelética. **Discussão:** Mutações genéticas e moleculares podem resultar em variações fenotípicas do desenvolvimento mandibular. Estudos sugerem que alterações pontuais e alterações em proteínas sinalizadoras dos hormônios GH e PTH podem repercutir em alterações do desenvolvimento mandibular. **Conclusão:** Diante da era genética emergente, sugere-se que novos estudos sejam realizados a fim de identificar mutações e alterações de moléculas sinalizadoras envolvidas no processo regulador do crescimento maxilomandibular

Palavras-Chaves: Deformidades Dentofaciais, Cirurgia Ortognática, Polimorfismo Genético, Hormônio do Crescimento, R-PTH1

Abstract

Introduction: Genes involved in a variety of metabolic functions are associated with skeletal malocclusions, such as mandibular prognathism and retrognathism, and to the development of morphological patterns of the face. **Objective:** This study aimed to evaluate the possible correlation between variations of SNPs related to specific receptors (PTH1R and GHR) of hormones which are crucial for skeletal-facial development and mandibular growth. **Methodology:** Using the PICO strategy, a literature review of studies from the last 20 years in the main databases was performed to analyze and summarize the phenomenon studied. **Review:** GH plays a crucial role in the regulation of bone growth and metabolism. Possible variations associated with this receptor may alter its expression and affect the development of the craniofacial complex. PTH1R is the main functional receptor for endogenous PTH and abnormalities in its signaling pathway may affect skeletal growth and maturation. **Discussion:** Genetic and molecular mutations may result in phenotypic variations in mandibular development. Studies suggest that point mutations and alterations in signaling proteins of GH and PTH hormones may affect mandibular development. **Conclusion:** Given the emerging genetic era, it is suggested that new studies be carried out in order to identify mutations and alterations in signaling molecules involved in the regulatory process of maxillomandibular growth.

Keywords: Dentofacial Deformities, Orthognathic Surgery, Genetic Polymorphism, Growth Hormone, PTH

ENVIADO: 18/02/2025; ACEITO: 20/04/2025; REVISADO: 10/05/2025

Contato: bruno.carvalho@upe.br

Introdução

Má oclusões dentoalveolares são desarranjos maxilomandibulares que ocorrem durante o desenvolvimento humano. Constituem um conjunto de características morfológicas craniofaciais decorrentes de uma relação inadequada da maxila e/ou da mandíbula em relação à base do crânio, resultando em alterações funcionais e estéticas, que usualmente necessitam de correção orto-cirúrgica (JOSHI, et al., 2014; BALKHANDE et al., 2018).

A causa da posição anômala da mandíbula em relação a base do crânio repercutindo em alteração dentoalveolar e padrões faciais específicos ainda não é bem conhecida (KUCHLER et al., 2021). No entanto, muitas das evidências indicam que os fatores genéticos desempenham papel importante na etiologia dessas malformações (DORACZYNSKA-KOWALIK, et al. 2017).

Pesquisas demonstraram que os genes envolvidos em uma variedade de funções metabólicas estão associados a má oclusões alveolares (TOBÓN-ARROYAVE, et al. 2017; KUCHLER et al., 2021). Quando há alteração no complexo envolvendo fatores genéticos, ambientais, mecânicos e epigenéticos que interagem no processo morfológico craniofacial, pode resultar em uma desarmonia do crescimento síncrono maxilo-mandibular (TOBÓN-ARROYAVE, et al. 2017).

Tendo em vista que o hormônio do crescimento (GH) desempenha um papel crucial na regulação do crescimento e do metabolismo ósseo através da ligação ao seu receptor específico na superfície celular (GHR), possíveis variações associadas a esse receptor podem repercutir sobre o desenvolvimento do complexo craniofacial (TOBÓN-ARROYAVE, et al. 2017).

Além disso, um estudo recente evidenciou a correlação de variantes genéticas do hormônio das paratireóides (PTH) no crescimento mandibular deficiente (DUTRA et al., 2017; KUCHLER et al., 2021). O receptor da paratireóide tipo 1 (PTH1R) é um dos principais reguladores envolvidos na homeostase mineral e remodelação óssea, portanto, qualquer anormalidade na sua expressão pode repercutir no desenvolvimento craniofacial (KHUNDMIRI et al., 2016; FU, et al. 2020).

A identificação de possíveis variações associadas a genes codificantes para esses receptores hormonais possibilitaria prognóstico precoce da malformação dentofacial e tratamento menos invasivo através de ortodontia interceptiva. O estudo teve como objetivo avaliar a possível correlação entre variações de polimorfismos do nucleotídeo único (SNP) relacionadas a receptores específicos, PTH1R e GHR, cruciais para o desenvolvimento esquelético-facial e crescimento mandibular.

Materiais e Métodos

Trata-se de uma revisão de literatura. O método foi escolhido objetivando propiciar uma análise e síntese do fenômeno estudado, gerando conhecimento apoiados em pesquisas anteriores e apontando lacunas a serem estudadas, uma vez que se trata de um tema inovador e emergente.

Para a identificação do tema e questão da pesquisa, utilizou-se a estratégia PICO: sendo P (população), I (fenômeno de interesse), Co (contexto do estudo). Esses elementos são essenciais para a elaboração da questão da pesquisa, pois direciona de forma sistematizada a busca em bases de dados. Diante desse conceito, a seguinte questão norteadora foi elaborada: quais são as evidências científicas identificadas na literatura acerca dos fatores relacionados ao PTH1R e GHR influentes no desenvolvimento do prognatismo e retrognatismo mandibular?

Na sequência procedeu-se à busca nas bases de dados nacionais e internacionais. As bases de dados pesquisadas foram: Google, Medline, Pubmed e Cochrane. Para a elaboração da estratégia de busca, foram selecionados os descritores específicos, "PTH1R"; "*mandibular prognatism*"; "*mandibular retrognatism*"; "*polymorphisms variants*"; "*mandibular morphology*"; "*GHR*"; "*bone remodeling*"; bem como termos livres para recuperação e identificação de um maior número de artigos, favorecendo assim a sensibilidade. Os idiomas considerados foram: inglês e português.

Em relação a data de publicação, foram avaliados artigos em um período dos últimos 20 anos, permitindo assim ampliar a quantidade de dados registrados na literatura a serem incluídos para embasamento científico. Foram incluídos ensaios clínicos controlados e randomizados; estudos individuais com delineamento

experimental; revisões de literatura, meta análises e casos clínicos.

Revisão da Literatura

A cirurgia ortognática consiste na correção orto-cirúrgica das deformidades dentofaciais visando a harmonia da face, sendo a estética um fator de ampla relevância, além de promover benefícios funcionais pós-cirúrgicos relativos a mastigação, deglutição, fonação e respiração (DIAS et al., 2016; BROERS et al., 2017).

Entretanto, a realização das cirurgias ortognáticas limitam-se aos pacientes que estão esqueléticamente maduros, e/ou na ausência de resposta desse paciente à correção interceptiva precoce. Portanto, a previsibilidade do desenvolvimento das más oclusões esqueléticas durante a infância são atualmente limitados, podendo ser atribuídos à falta de conhecimento etiológico das más oclusões esqueléticas tipo II e III (GERSHATER, et al. 2021).

O fator etiológico do desenvolvimento do prognatismo e retrognatismo mandibular ainda é incerto. No entanto, sabe-se que a má oclusão é uma manifestação da interação genética e ambiental no desenvolvimento do complexo orofacial (DORACZYNSKA-KOWALIK, et al. 2017; NEELA, et al. 2020).

Atualmente, os conceitos e princípios da genética molecular tornaram-se importantes componentes na compreensão da gênese das variações no crescimento, desenvolvimento e forma de todo o complexo craniofacial. Estudos prévios apoiam que genes que codificam para hormônios, receptores, precursores hormonais e também moléculas envolvidas na síntese hormonal podem estar envolvidos na etiologia dos fenótipos faciais (NEELA, et al. 2020; KUCHLER, et al. 2021).

Estudos sugerem que alterações genéticas codificantes do receptor do hormônio do crescimento (GHR) têm sido associadas a variações no padrão anatômico da mandíbula, e essas variantes poderiam explicar as diferenças nas predisposição individual para apresentar traços complexos (KUCHLER, et al. 2021).

O GH se liga aos receptores do hormônio do crescimento (GHRs) na superfície celular para ativar a via de sinalização intracelular, desempenhando papel importante no crescimento da cartilagem e na produção de colágeno. Os GHRs estão especialmente presentes no côndilo mandibular, sendo o principal centro de ossificação mandibular, atuando no crescimento mandibular e

na morfologia craniofacial (SIMS, et al. 2000; NAKAWAKI, et al. 2017).

Além disso, o hormônio das paratireóides (PTH) é um importante mediador atuante na remodelação óssea e desempenha papel crucial na homeostase do cálcio. A sinalização do PTH afeta as células de linhagem osteoblástica e consequentemente direciona proteínas importantes para a formação óssea (RENDINA-RUEDY; ROSEN, 2022).

Múltiplos mecanismos têm sido propostos para as ações anabólicas intermitentes do PTH no osso, como as vias de sinalização que envolvem a proteína G, PKA, e PKC (RENDINA-RUEDY; ROSEN, 2022).

Sugere-se que anormalidades na via de sinalização do PTH ou de seu principal receptor, PTH1R, podem prejudicar a neoformação e densidade óssea, alterando o desenvolvimento esquelético mandibular (FU, et al., 2020).

Portanto, genes que codificam precursores hormonais envolvidos no desenvolvimento e maturação óssea, como o GH e o PTH, bem como a sinalização de moléculas envolvidas na cascata de sinalização da síntese hormonal e metabolismo mineral, como GHR e PTH1R, podem estar envolvidos na etiologia de fenótipos faciais.

Discussão

Polimorfismos de nucleotídeo simples, também denominados SNPs, são um tipo de variante genética envolvendo substituição de um único par de base de nucleotídeos no genoma. É o tipo mais comum de mutação genética em humanos, e pode atuar como marcador biológico. Quando os SNPs ocorrem numa região reguladora podem alterar o papel sinalizador na função do gene. Essas variantes genéticas podem explicar diferenças em predisposição individual para apresentar traços complexos, como a resposta de um indivíduo a certos medicamentos e a predisposição para desenvolver algumas doenças (TAEMA, 2018; KUCHLER, et al. 2021).

O desenvolvimento facial humano é um processo complexo de várias etapas, envolvendo várias cascatas de sinalização de fatores. Os mecanismos envolvidos neste processo incluem a expressão de inúmeros genes e tradução de proteínas. Esses eventos estão sob controle hormonal. Portanto, fatores nutricionais e biomecânicos podem afetar o padrão facial, porém, os fatores mais importantes relacionados ao desenvolvimento craniofacial parecem ser

hormonais, mecanismos genéticos e moleculares. A interação desses eventos pode influenciar diretamente sobre o desenvolvimento de um determinado fenótipo facial (NEELA, et al. 2020; KUCHLER, et al. 2021).

O hormônio do crescimento (GH), um hormônio peptídico produzido na hipófise anterior, desempenha um papel relevante na regulação do crescimento do complexo maxilofacial. Esse hormônio atua na regulação e tamanho da massa óssea durante o crescimento, e é considerado um importante regulador do crescimento corporal (NAKAWAKI, et al. 2017; SIMS, et al. 2000).

Mutações genéticas e moleculares podem resultar em variações fenotípicas do desenvolvimento mandibular. Um estudo realizado por Nakawaki et al. (2017), identificou uma correlação entre variantes genéticas do GHR e a morfologia mandibular. Os resultados do estudo apontaram a variante mutagênica do tipo polimorfismo de nucleotídeo simples (SNP) associada ao GHR rs6180, localizado no cromossomo 5, ou seja, a substituição de um único par de base de nucleotídeos nesta sequência de DNA, estaria associada à maior distância entre os processos coronóides nos indivíduos japoneses.

O desenvolvimento mandibular sofre influência da ação muscular do temporal inserida no processo coronóide, portanto, a alteração morfológica do processo coronóide associada a presença do SNP rs6180, poderia refletir em alterações do plano mandibular, ângulo goníaco e o overjet dentário (NAKAWAKI, et al. 2017).

Tendo em vista que o GH atua na regulação do crescimento e do metabolismo ósseo, sugere-se que variações moleculares e mutações em áreas críticas do GHR podem influenciar no desenvolvimento do complexo craniofacial. Tobón-Aroyave et al. (2017) em seu estudo, identificou que o SNP rs6184 presente no gene da proteína receptora do hormônio do crescimento (GH) produz variações significativas da morfologia mandibular. Sugere-se uma alteração na expressão e sinalização do receptor do hormônio do GH promovido pela mutação genética, poderia repercutir em um maior crescimento e projeção mandibular. Portanto, esse polimorfismo genético pode ser um possível indicador prognóstico para o perfil esquelético-facial de classe III na população colombiana.

Além disso, do ponto de vista sistêmico, estudos anteriores identificaram que mutações disfuncionais no gene do receptor do hormônio do

crescimento (GHR) alteram a expressão e sinalização hormonal e portanto resulta em subdesenvolvimento ósseo e nanismo, fenômeno observado na síndrome de Laron, conhecida como síndrome de insensibilidade ao GH, apresentando repercussão também sobre a morfologia facial. Os pacientes sindrômicos apresentando essa mutação no receptor do hormônio do crescimento, exibem morfologia craniofacial caracterizada por baixo crescimento vertical, resultando em hipoplasia mandibular e maxilar, além de baixa estatura (SIMS, et al. 2000; NAKAWAKI, et al. 2017).

Por outro lado, o hormônio da paratireóide (PTH) é um dos principais reguladores do metabolismo mineral envolvidos na homeostase dos íons cálcio e fosfato, bem como na maturação óssea. Evidências de estudos em modelos animais apontam que o PTH também parece estar envolvido no desenvolvimento mandibular e mineralização condilar, e uma possível anormalidade na sua cascata de sinalização poderia resultar em projeção excessiva ou deficiência mandibular (KUCHLER, et al. 2021).

Estudos mostraram que a estimulação contínua do PTH pode levar à reabsorção óssea, enquanto a estimulação intermitente de PTH pode repercutir em neoformação óssea (KUCHLER, et al. 2021; CHEN et al., 2021) O esqueleto serve como um reservatório para o cálcio, este pode ser liberado por meio da ativação do receptor do hormônio da paratireóide tipo 1 (PTH1R) nos osteoblastos neoformadores de osso (RENDINA-RUEDY; ROSEN, 2022; CHEN et al., 2021).

O PTH1R é essencial para manter os níveis normais de íons cálcio e fosfato, e ativar a vitamina D no sangue e fluido extracelular. Mediado por sua ligação com a proteína G, o PTH1R promove a maioria dos efeitos regulatórios no metabolismo ósseo. A forma ligante o PTH1R regula a homeostase dos íons cálcio por meio da ativação da adenilato ciclase (AC) que promove o início da reação em cadeia da PKA, estimula a atividade da fosfolipase C, mobilizando o cálcio e estimulando a formação óssea (CHEN et al., 2021).

Um estudo recente realizado por Kuchler et al. (2021), relatou através da análise da distribuição de genótipos provenientes de amostras salivares, que duas mutações genéticas do tipo polimorfismo de nucleotídeo simples poderiam estar associadas ao subdesenvolvimento mandibular. Em seu estudo, foram apontados os SNPs rs307247 e rs694, sendo o primeiro associado a uma troca de bases de guanina por adenina, enquanto o segundo

correspondente a transição de citosina por timina, ambos localizados em uma região intrônica do cromossomo 11. Sugere-se que essa mutação localizada em região regulatória do gene, poderia alterar a sinalização para síntese e liberação do hormônio PTH, modificando, portanto, sua expressão e repercutindo em subdesenvolvimento mandibular e resultando em um fenótipo semelhante ao retrognatismo mandibular.

Estudos anteriores mostraram que o retrognatismo mandibular foi associado a SNPs em vários outros genes, como Miosina 1H (MYO1H), proteína morfogênica óssea 2 BMP2 e a Matrilina 1 (MATN1). A matrilina-1 é secretada principalmente pelos condrócitos, principais células de maturação cartilaginosa que tem um papel na formação da matriz extracelular. O gene MATN1 está mapeado no cromossomo 1p35 e diante da genotipagem dos seus três principais polimorfismos rs1149048, rs1149042 e rs1065755, sugere-se que o MATN1 contribui para a suscetibilidade genética do prognatismo mandibular (BALKHANDE, et al. 2018; KUCHLER, et al. 2021)

As mutações do PTH1R já foram expandidas por vários pesquisadores mostrando a ocorrência de mais de 40 mutações, que podem interferir na ativação de vias fisiológicas de sinalização do receptor PTH1R (SUBRAMANIAN, et al. 2016; GRIPPAUDO, et al. 2019).

Uma condição clínica relatada corresponde condroplasia de Jansen, que resulta em alterações do complexo maxilomandibular, fenótipo de nanismo, presença de hipercalcemia e hipofosfatemia provenientes de mutação do PTH1R (SUBRAMANIAN, et al. 2016).

Estudos prévios corroboram com a teoria, sugerindo que a incidência de mutações podem alterar a via de sinalização do PTH1R nas células dento-alveolares, causando Falha de Erupção Primária Dentária, uma condição rara e não sindrômica, caracterizada por erupção incompleta dos dentes posteriores e deficiência de crescimento do processo alveolar nesta região, resultando em uma deficiência dento-esquelética de mordida

aberta lateral (SUBRAMANIAN, et al. 2016; GRIPPAUDO, et al. 2019).

Diante do exposto, observa-se que a análise e sequenciamento genético de possíveis alterações mutagênicas permite a identificação de variantes e padrões de hereditariedade, enfatizando o valor diagnóstico da análise molecular, a fim de identificar possíveis repercussões clínicas de forma precoce através de mapeamento genético.

Conclusão

As deformidades dentofaciais resultam em alterações funcionais e estéticas importantes que afetam a qualidade de vida do paciente. A deformidade maxilomandibular provoca deficiência de respiração, deglutição e fonação, além da exclusão social diante do padrão facial alterado do paciente. Atualmente a correção desta deformidade é restrita ao tratamento ortodôntico na infância em casos limitados, ou através da cirurgia ortognática, quando o paciente atinge a maturação óssea.

A escassez do conhecimento etiológico a respeito do desenvolvimento da doença limita possíveis estudos sobre tratamentos inovadores e menos invasivos. A identificação de possíveis variações associadas a genes codificantes envolvidos no processo de desenvolvimento craniofacial, possibilitaria prognóstico precoce da malformação dentofacial e tratamento menos invasivo, através de ortodontia interceptiva.

Identificar mutações e alteração de moléculas sinalizadoras envolvidas no processo regulatório do crescimento maxilomandibular que possam repercutir em fenótipos faciais alterados, possibilita novas perspectivas quanto ao prognóstico dos pacientes, com o intuito de oferecer um tratamento interceptativo menos invasivo durante o processo de maturação óssea.

Referências

1. BALKHANDE, P.B. et al. Relationship between matrilin-1 gene polymorphisms and mandibular retrognathism. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*, vol. 153, n.2, p.255-261, 2018.
2. BOECK, E. et al. Occurrence of skeletal malocclusions in Brazilian patients with dentofacial deformities. *Brazilian dental journal* vol. 22, n. 4, p. 340-5. 2011.

3. DIAS, B.S.B. et al. Planejamento virtual: uma realidade no tratamento das deformidades dentofaciais. *Revista Clínica de Ortodontia Dental Press*. v. 15, n. 3, p. 83-105. 2016.
4. BROERS D. L. M., et al. Do patients benefit from orthognathic surgery? A systematic review on the effects of elective orthognathic surgery on psychosocial functioning and patient satisfac-tion. *Eur. J. Oral Sci.*, v. 125, n. 6, p. 411-418. 2017.
5. CHEN, T., WANG Y., HAO, Z., HU, Y., & LI, J. Parathyroid hormone and its related peptides in bone metabolism. *Biochemical Pharmacology*, v.192.2021.
6. DORACZYNSKA-KOWALIK, A., NELKE, K. H., PAWLAK, W., SASIADEK, M. M., & GERBER, H. Genetic Factors Involved in Mandibular Prognathism. *Journal of Craniofacial Surgery*, v. 28, n. 5, p. 422–431, jul. 2017.
7. EMIDIO, N B. et al. Proteômica: uma introdução aos métodos e aplicações. *HU Revista, Juiz de Fora*, v. 41, n. 3 e 4, p. 101-111, jul./dez. 2015.
8. FU, X., ZHOU, B., YAN, Q., TAO, C., QIN, L., WU, X., XIAO, G. (2020). Kindlin-2 regulates skeletal homeostasis by modulating PTH1R in mice. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v.5, n.1., p. 297, nov. 2016.
9. GESHATER E, LI C, HA P, CHUNG C-H, TANNA N, ZOU M, ZHENG Z. Genes and Pathways Associated with Skeletal Sagittal Malocclusions: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*. v.22, n. 23, p.130-37. 2021.
10. GRIPPAUDO, C., CAFIERO, C., D'APOLITO, I. et al. A novel nonsense *PTH1R* variant shows incomplete penetrance of primary failure of eruption: a case report. *BMC Oral Health*, n. 19, p. 249. 2019.
11. JOSHI, NISHITA et al. Skeletal malocclusion: a developmental disorder with a life-long morbidity. *Journal of clinical medicine research*, vol. 6, n.6, p.399-408, 2014.
12. KATAYAMA K, YAMAGUCHI T, SUGIURA M, HAGA S, Maki K. Evaluation of mandibular volume using cone-beam computed tomography and correlation with cephalometric values. *Angle Orthod*, n. 84, p. 337–342. 2014
13. KUCHLER, E.C., REIS, C.L.B., MARANON-VASQUEZ, G.; NELSON-FILHO, P.; MATSUMOTO, M.A.N.; STUANI, M.B.S.; OLIVEIRA, M.A.H.; PROFF, P.; Kirschneck, C. *Parathyroid Hormone Gene and Genes Involved in the Maintenance of Vitamin D Levels Association with Mandibular Retrognathism*. *J. Pers. Med*, v. 11, p. 369. 2021.
14. KHUNDMIR, S.J. et al. PTH and Vitamin D. *Comprehensive Physiology*, v.6, n.2, p. 561-601, Mar. 2016.
15. LEE SH, KABAN LB, LAHEY ET. Skeletal stability of patients undergoing maxillomandibular advancement for treatment of obstructive sleep apnea. *J. Oral Maxillofac. Surg*. v. 73, n. 4, p. 694-700. 2015
16. NAKAWAKI T, YAMAGUCHI T, ISA M, KAWAGUHCI A, TOMITA D, HIKITA Y, SUZUKI TOMOYASU Y, ADEL M, ISHIDA H, MAKI K, KIMURA R. Growth hormone receptor gene variant and three-dimensional mandibular morphology. *Angle Orthod*. v. 87, p. 68-73, jan.2017.
17. NEELA, PRAVEEN KUMAR et al. Genetics of Dentofacial and Orthodontic Abnormalities. *Global medical genetics*. v. 7, n. 4, p. 95-100. 2020.
18. REIS, Sílvia Augusta Braga et al. Estudo comparativo do perfil facial de indivíduos padrões I, II e III portadores de selamento labial passivo. *Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial*, v. 11, n. 4, p. 36-45, 2006
19. RENDINA-RUEDY, ROSEN CJ. Parathyroid hormone (PTH) regulation of metabolic homeostasis: An old dog teaches us new tricks. *Mol Metab*. Jun, v.60, jun. 2022.
20. SIMS, N A et al. Bone homeostasis in growth hormone receptor-null mice is restored by IGF-I but independent of Stat5. *The Journal of clinical investigation* vol. 106, n. 9, p. 095-103.2000.
21. SUBRANIAN H, DORING F, KOLLERT S, RUKOYATKINA N, STURM J, GAMBRAYAN S, et al. (2016) PTH1R Mutants Found in Patients with Primary Failure of Tooth Eruption Disrupt G-Protein Signaling. *PLoS ONE*, v. 11, n. 11, nov. 2016.
22. TAEMA, S. DNA polymorphisms: DNA-based molecular markers and their application in medicine. In *Genetic Diversity and Disease Susceptibility*, 1st ed
23. TOBÓN-ARROYAVE, S. I., JIMÉNEZ-ARBELÁEZ, G. A., ALVARADO-GÓMEZ, V. A., ISAZA-GUZMÁN, D. M., FLORÉZ-MORENO, G. A., PEREZ-CANO, M. I. Association analysis between rs6184 and rs6180 polymorphisms of growth hormone receptor gene regarding skeletal-facial profile in a Colombian population. *European Journal of Orthodontics*, v.40, n. 4, p. 378–386. 2017.