

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS**

**ALISSA TAMARA SILVA ROCHA BEGALLI MIGUEL**

**POLIMORFISMOS DA VIA WNT E DISTÚRBIOS NO DESENVOLVIMENTO  
DENTÁRIO: EVIDÊNCIAS A PARTIR DE ANÁLISES DA IDADE DENTÁRIA E DA  
AGENESIA**

**ALFENAS/MG**

**2026**

**ALISSA TAMARA SILVA ROCHA BEGALLI MIGUEL**

**POLIMORFISMOS NOS GENES DA VIA *WNT* E DISTÚRBIOS NO  
DESENVOLVIMENTO DENTÁRIO: EVIDÊNCIAS A PARTIR DE ANÁLISES DA  
IDADE DENTÁRIA E DA AGENESIA**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Odontológicas, pela Universidade Federal de Alfenas-MG. Área de concentração: Epidemiologia das doenças bucais.

**Orientadora:** Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Daniela Silva Barroso de Oliveira.

**Coorientadora:** Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Erika Calvano Kuchler.

**ALFENAS/MG**

**2026**

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas  
Biblioteca Central

Silva, Alissa Tamara.  
polimorfismos da via wnt e distúrbios no desenvolvimento dentário:  
evidências a partir de análises da idade dentária e da agenesia / Alissa  
Tamara Silva. - Alfenas, MG, 2026.  
65 f. : il. -

Orientador(a): Daniela Silva Oliveira.  
Dissertação (Mestrado em Ciências Odontológicas) - Universidade  
Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2026.  
Bibliografia.

1. Desenvolvimento Dental. 2. Idade Dentária. 3. Agenesia Dental. 4.  
Gene WNT. 5. Polimorfismo de Nucleotídeo Único. I. Oliveira, Daniela Silva,  
orient. II. Título.

Ficha gerada automaticamente com dados fornecidos pelo autor.

**ALISSA TAMARA SILVA ROCHA BEGALLI MIGUEL**

**POLIMORFISMOS NOS GENES DA VIA WNT E DISTÚRBIOS NO  
DESENVOLVIMENTO DENTÁRIO: EVIDÊNCIAS A PARTIR DE ANÁLISES DA  
IDADE DENTÁRIA E DA AGENESIA**

A banca examinadora abaixo descrita, aprova a Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Odontológicas, pela Universidade Federal de Alfenas-MG. Área de concentração: Epidemiologia das doenças bucais.

Aprovada em: 23 de janeiro de 2026.

Prof.<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Daniela Silva Barroso de Oliveira

Universidade Federal de Alfenas/MG

Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Caio Luiz Bitencourt Reis

Universidade Federal de Alfenas/MG

Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof.<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Livia Azeredo Alves Antunes

Universidade Federal Fluminense

Assinatura: \_\_\_\_\_

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, fonte de força, sabedoria e perseverança, por me sustentar ao longo de toda esta caminhada e permitir que eu seguisse, com fé e determinação, em direção aos meus sonhos e objetivos.

À minha mãe, Jaqueline, e à minha irmã, Stephanie, expresso meu agradecimento especial por estarem sempre ao meu lado, por acreditarem em mim mesmo nos momentos de incerteza e por nunca medirem esforços para me incentivar a seguir em frente. O apoio constante, a confiança e o amor demonstrados ao longo de toda essa trajetória foram essenciais para que eu pudesse seguir adiante. Vocês representam meu alicerce, minha base e minha força em todos os momentos.

Ao meu marido, Fernando, agradeço de forma especial por fazer deste sonho o sonho dele, pelo apoio incondicional, pelo companheirismo diário, pela paciência e pelo amor de sempre. Sua presença constante e seu incentivo tornaram essa caminhada mais leve e possível, sendo fundamentais para a conclusão desta etapa tão importante da minha vida acadêmica.

À minha orientadora, professora Daniela Barroso, expresso meu sincero agradecimento por todo o apoio ao longo desta trajetória, não apenas no desenvolvimento desta pesquisa, mas também pelos valiosos ensinamentos profissionais e de vida compartilhados ao longo do mestrado. Sua dedicação, generosidade, sensibilidade e compromisso com a formação humana e acadêmica foram fundamentais para o meu crescimento pessoal e científico.

À minha coorientadora Erika KÜchler, expresso meu sincero agradecimento pela parceria construída ao longo deste trabalho, bem como por todo o auxílio, apoio e disponibilidade demonstrados, que foram fundamentais para o desenvolvimento e a consolidação desta pesquisa.

Agradeço aos docentes e colaboradores que participaram ativamente do desenvolvimento desta pesquisa. Em especial, ao professor Caio, por todo suporte, pela dedicação e pelos ensinamentos valiosos. À professora Maria Bernadete, pela disponibilidade e colaboração, e à Nilza, pela atenção e prontidão em compartilhar

seus conhecimentos.

Aos institutos parceiros, expresso meu profundo agradecimento, em especial ao professor Marcelo Pedreira e ao professor Marden Bastos, por abrirem as portas de suas instituições e por nos atenderem sempre de forma solícita, ética e profissional. A colaboração e a receptividade demonstradas foram fundamentais para a realização desta pesquisa, e espero que esta parceria represente apenas o início de futuras colaborações científicas.

Agradeço aos professores que contribuíram ativamente para minha formação durante o mestrado, em especial Daniela Lima, Heloísa Gomes, Raphael Costa e Edmêr Pereira, cujos ensinamentos foram fundamentais para meu crescimento acadêmico. Aos discentes Gustavo Henrique Marçal e Caroline Miranda, agradeço pela parceria, colaboração e troca de conhecimentos ao longo desta trajetória.

Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio concedido, fundamental para a realização desta pesquisa.

Por fim, agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas (PPGCO) e à Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL) por proporcionarem a infraestrutura, o suporte institucional e o ambiente acadêmico necessários para que este sonho de me tornar mestre fosse concretizado.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

## RESUMO

O objetivo deste estudo foi investigar a associação dos polimorfismos *WNT3* (rs7207916), *WNT3A* (rs3121310) e *WNT6* (rs6754599) com a agenesia dentária e o desenvolvimento dentário em crianças e adolescentes brasileiros. Trata-se de um estudo transversal com 242 pacientes ortodônticos, de 5 a 16 anos, recrutados em uma faculdade de odontologia e clínicas particulares em Alfenas-MG. A idade dentária foi estimada por radiografias panorâmicas utilizando os métodos de Nolla, Demirjian e Cameriere, sendo avaliada a concordância com a idade cronológica pela análise de Bland-Altman. O desenvolvimento dentário foi determinado pela idade delta, e a agenesia dentária foi diagnosticada radiograficamente. A genotipagem foi realizada por PCR em tempo real. O método de Nolla apresentou a maior concordância com a idade cronológica e foi utilizado nas análises. O sexo masculino apresentou desenvolvimento dentário mais avançado ( $p = 0,046$ ), e a prevalência de agenesia foi de 13,2%. Indivíduos com o genótipo AA do SNP *WNT3* rs7207916 apresentaram desenvolvimento dentário significativamente acelerado, tanto nas análises não ajustadas ( $p = 0,019$ ) quanto ajustadas por sexo e idade ( $p = 0,043$ ). Não foram observadas associações entre *WNT3A* ou *WNT6* e o desenvolvimento dentário, nem entre os SNPs avaliados e a agenesia dentária. Conclui-se que o SNP *WNT3* rs7207916 está associado ao desenvolvimento dentário acelerado, sugerindo um papel regulador do gene *WNT3* nesse processo.

**Palavras-chave:** Desenvolvimento dental; idade dentária; agenesia dental; gene *WNT*; polimorfismo de nucleotídeo único.

## ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the association of *WNT3* (rs7207916), *WNT3A* (rs3121310), and *WNT6* (rs6754599) polymorphisms with tooth agenesis and dental development in Brazilian children and adolescents. This was a cross-sectional study involving 242 orthodontic patients aged 5 to 16 years recruited from a dental school and private clinics in Alfenas, Minas Gerais, Brazil. Dental age was estimated by panoramic radiographs using the Nolla, Demirjian, and Cameriere methods, and agreement with chronological age was assessed by Bland-Altman analysis. Dental development was determined by delta age, and dental agenesis was diagnosed radiographically. Genotyping was performed by real-time PCR. The Nolla method showed the highest agreement with chronological age and was used in the analyses. Males had more advanced dental development ( $p = 0.046$ ), and the prevalence of agenesis was 13.2%. Individuals with the AA genotype of the *WNT3* rs7207916 SNP showed significantly accelerated dental development, both in unadjusted analyses ( $p = 0.019$ ) and in analyses adjusted for sex and age ( $p = 0.043$ ). No associations were observed between *WNT3A* or *WNT6* and dental development, nor between the SNPs evaluated and dental agenesis. It is concluded that the *WNT3* rs7207916 SNP is associated with accelerated dental development, suggesting a regulatory role for the *WNT3* gene in this process.

**Keywords:** Dental development; dental age; dental agenesis; WNT gene; single nucleotide polymorphism



## LISTA DE FIGURAS

Figure I - Diagram flow of participants' inclusion and exclusion processes.....	24
Figure II - Bland-Altman analysis between chronological age and A) Camerieri, B) Demirjian, and C) Nolla dental age. ....	26

## LISTA DE TABELAS

Table I - Detail about the selected SNPs.....	23
Tabela II - : Delta age comparison between genotypes. ....	27
Tabela III - Distribution between dental agenesis cases and genotypes. ....	28

## Sumário

<b>1. INTRODUÇÃO GERAL</b> .....	12
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	18
2.1 Objetivo Geral .....	18
2.2 Objetivos Específicos .....	18
<b>3. WNT pathway polymorphisms and disturbances in dental development: evidence from dental age and agenesis analyses</b> .....	19
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	35
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	36
<b>APÊNDICE A - METODOLOGIA</b> .....	46
<b>APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE</b> .....	49
<b>APÊNDICE C - TERMO DE ASSENTIMENTO ESCLARECIDO – TAE</b> .....	52
<b>ANEXO A – PARECER CONSUBSTNACIADO DO CEP</b> .....	55
<b>ANEXO B – NORMAS DA REVISTA: ORTHODONTICS &amp; CRANIOFACIAL RESEARCH</b> .....	61

## 1. INTRODUÇÃO GERAL

É de suma importância que o cirurgião-dentista conheça e esteja familiarizado com as fases de desenvolvimento biológico dental e esquelético da criança e do adolescente, bem como seu impacto nas condutas e procedimentos clínicos. Ortodontistas obrigatoriamente avaliam o desenvolvimento dental e esquelético de indivíduos em crescimento para determinar o início e a conclusão do tratamento, além da conduta mais adequada para cada paciente. Odontopediatras se preocupam com períodos anormais de erupção dentária e seu impacto no desenvolvimento dos arcos e da face (Carelli et al., 2024; Manjunatha; Soni, 2014). Para os cirurgiões-dentistas dedicados à Odontologia Forense, a análise do desenvolvimento dental é um procedimento fundamental para a identificação de esqueletos ou corpos em estado de decomposição adiantado ou ainda para a determinação da idade em processos de adoção, de delinquência ou de vítimas sem idade comprovada (Carelli et al., 2024; Vieira et al., 2016).

O desenvolvimento biológico dental é caracterizado pela odontogênese, processo altamente especializado que envolve as etapas de morfogênese, histogênese epitelial e diferenciação celular. As interações célula-célula e célula-matriz que ocorrem são dependentes dos componentes da membrana e seus receptores e de importantes moléculas de sinalização, além de processos complexos que controlam o número e o posicionamento celular (Balic, 2019; Collins; Brooks; Chakravarti, 1998; Cunha et al., 2021; Hata, 1996; Lesot; Brook, 2009; Nadiri et al., 2004; Thesleff, 2000).

O desenvolvimento dental nos seres humanos se inicia por volta de oitava semana de gestação e dura até aproximadamente 18 anos de idade (Madalena et al., 2023). É considerado um processo longo, complexo e progressivo que envolve fatores locais sistêmicos, ambientais e genéticos, os quais desempenham um importante papel durante esse processo (Küchler et al., 2022; Madalena et al., 2025).

A idade dentária é uma forma de estimar a idade biológica do indivíduo a partir dos estágios de desenvolvimento e maturação dos dentes, os quais são avaliados por meio de exames radiográficos com base em características morfológicas e nos graus de formação dentária. A idade cronológica, por sua vez, corresponde à idade real do

indivíduo, calculada a partir da data de nascimento e expressa em anos e meses. A diferença entre a idade dentária e a idade cronológica é denominada delta idade, valores negativos indicam atraso no desenvolvimento dentário, enquanto valores positivos refletem um desenvolvimento dentário avançado (Borges; Afonso; Professor, [S.d.]; Ribeiro et al., 2025; Vila-Blanco et al., 2023).

Diversos métodos mensuram a idade dentária por meio da análise dos estágios de desenvolvimento dentário. Dentre os métodos utilizados na literatura, destaca-se o de Nolla (Nolla, 1960), que descreve de forma didática a odontogênese, sendo amplamente empregado no meio acadêmico brasileiro e considerado o "padrão ouro" para estimar a idade dentária. O método de Nolla para determinação da idade dentária baseia-se na análise detalhada de radiografias, permitindo a identificação dos diferentes estágios de desenvolvimento dentário, que variam de acordo com a idade do paciente. Esses estágios vão de 0 a 10, sendo o estágio 0 caracterizado pela ausência de cripta e o estágio 10 pela raiz completamente formada, com o ápice fechado. No entanto, outros métodos foram desenvolvidos e também têm sido utilizados (Almeida et al., 2020; Cavrić et al., 2016; Chaudhary; Doggalli, 2018). Outro protocolo de determinação da idade dentária, semelhante ao de Nolla e amplamente utilizado em estudos científicos, é o de Demirjian et al. (Demirjian et al., 1973). Esse método também se baseia em estágios de desenvolvimento, que variam de A a H, sendo o estágio A caracterizado pela ausência de calcificação e o estágio H pela raiz completamente formada com o ápice fechado. A principal diferença entre os métodos é que o de Demirjian et al. não contempla a avaliação dos terceiros molares. (Demirjian et al., 1973).

Entretanto, existem outros métodos que utilizam critérios distintos dos estágios de desenvolvimento dentário. Esses métodos emergem na literatura com o propósito de se tornarem complementares aos já existentes. Dentre eles, destaca-se o de Cameriere et al. (Cameriere; Ferrante; Cingolani, 2006), que utiliza medidas verticais e horizontais de dentes permanentes inferiores com ápice aberto como critério de avaliação.

Distúrbios nos processos moleculares essenciais ao desenvolvimento dental podem resultar em falhas na formação do germe dentário, levando à condição conhecida como agenesia dentária. A agenesia caracteriza-se pela ausência congênita de um ou mais dentes, devido de alterações que ocorrem durante os

processos de crescimento, desenvolvimento e diferenciação celular (Kiziltan Eliacik; Atas; Guven Polat, 2021; Meade; Dreyer, 2023; Pan et al., 2025). Esse fenômeno resulta da interrupção da morfogênese dentária precoce. Sua etiologia é multifatorial, envolvendo fatores ambientais, como infecções, traumatismos, quimioterapia, radioterapia e distúrbios endócrinos, bem como fatores sistêmicos e genéticos (Pinho et al., 2005).

Esse distúrbio do desenvolvimento pode acarretar consequências funcionais e estéticas significativas, interferindo na mastigação, na fala, na estética e na harmonia facial, além de gerar implicações psicológicas relacionadas à aparência e à autoestima do paciente. Em muitos casos, o manejo clínico exige uma abordagem multidisciplinar, envolvendo especialidades como Ortodontia, Implantodontia e Prótese, com o objetivo de proporcionar uma reabilitação estética e funcional completa (Meade; Dreyer, 2023).

A agenesia dentária pode ser classificada em agenesia dentária síndrômica e não síndrômica. A forma síndrômica está associada a diversas condições e síndromes sistêmicas. Pacientes com agenesia dentária síndrômica geralmente apresentam outras anomalias concomitantes, como retardo na formação e erupção dentária, hipoplasia de esmalte e transposição canina. Além disso, esse fenótipo também pode estar associado a displasia ectodérmica, fissura palatina, síndrome de Down e síndrome de Van der Woude. A agenesia dentária não síndrômica, por sua vez, caracteriza-se exclusivamente pela ausência congênita de dentes, sem alterações sistêmicas aparentes (Da Cunha Zanqueta et al., 2025; Kiziltan Eliacik; Atas; Guven Polat, 2021; Meade; Dreyer, 2023; Pan et al., 2025; Ravi et al., 2023).

A agenesia dentária também pode ser classificada como hipodontia e anodontia. A hipodontia ocorre quando a agenesia é parcial, ou seja, acomete até, no máximo, seis elementos dentários, estando geralmente associada à forma não síndrômica, sem síndromes ou condições sistêmicas associadas. Por outro lado, a anodontia é caracterizada pela ausência completa de todos os elementos dentários e encontra-se associada à agenesia dentária síndrômica (Kiziltan Eliacik; Atas; Guven Polat, 2021; Meade; Dreyer, 2023; Pan et al., 2025; Ravi et al., 2023).

De forma geral, a prevalência de agenesia dentária na população global varia de 3,2% a 7,6%, excluindo-se os terceiros molares (Becerril Santos et al., 2025). Na Europa, aproximadamente 7% da população apresenta ausência dentária, enquanto

na Austrália essa taxa é de 6,3%. Já na América Latina, a prevalência é de cerca de 4,4% (Meade; Dreyer, 2023). A prevalência de agenesia dentária em dentes permanentes varia de acordo com os dentes afetados. Os terceiros molares são os dentes mais frequentemente ausentes, com uma taxa de prevalência aproximada de 20%. Após os terceiros molares, os dentes mais acometidos são os segundos pré-molares inferiores, os incisivos laterais superiores e os segundos pré-molares superiores (Becerril Santos et al., 2025; Souza-Silva et al., 2018).

Embora fatores ambientais e sistêmicos contribuam para o desenvolvimento da agenesia dentária e também em implicações específicas no desenvolvimento dental, evidências crescentes indicam que alterações genéticas desempenham papel central nesses distúrbios, influenciando diretamente os estágios iniciais da odontogênese (Becerril Santos et al., 2025; Intarak et al., 2023; Ratanasereprasert et al., 2025).

O conhecimento dos comandos genéticos no controle dos processos biológicos vem aumentando exponencialmente desde a decodificação do DNA (Ácido Desoxirribonucleico) (Asim et al., 2025; Katara et al., 2024; Satam et al., 2023). Há mais de 300 genes com capacidade de expressão durante o desenvolvimento dental (Nieminen et al., 1998). Para muitos deles já é conhecida a sua influência sobre o mecanismo de funcionamento celular e como interage nas vias e redes biológicas complexas, influenciando modificações relacionadas a posição, número e forma dos dentes (Antunes et al., 2012, 2013; Cunha et al., 2021; Fonseca-Souza et al., 2025; Vieira et al., 2013).

Modificações na sequência do DNA são chamadas polimorfismos genéticos ou variantes genéticas e podem ocorrer em indivíduos, grupos ou populações. Quando esta alteração ocorre em apenas um nucleotídeo, em uma localização genômica entre indivíduos da mesma espécie, é chamada Polimorfismo de Nucleotídeo Único (*Single Nucleotide Polymorphism* ou *SNP*). Para serem relevantes, tais modificações devem ocorrer em mais de 1% da população e, assim, representam a forma mais comum de alteração genética (90% dos casos) entre as pessoas. Os SNPs podem levar ou não a alterações na transcrição do RNA (Ácido Ribonucleico) e, sequencialmente na produção de proteínas. Conseqüentemente, podem afetar o fenótipo, influenciarem a predisposição ou proteção às doenças e a resposta às drogas (Albert, 2011; Collins; Brooks; Chakravarti, 1998; Ismail; Essawi, 2012; Jin et al., 2018). Dessa forma, os SNPs, futuramente, poderão atuar como marcadores valiosos a respeito do

funcionamento dos genes para os fenótipos e doenças sistêmicas e bucais (Madalena et al., 2023), inclusive os mecanismos relacionados ao desenvolvimento dental e craniofacial (Bitencourt Reis et al., 2023a; KÜchler et al., 2022).

Entre as vias de sinalização envolvidas nesses processos, o gene WNT destaca-se como um dos principais reguladores do desenvolvimento dental e craniofacial. A família de genes WNT compreende uma superfamília de 19 membros, responsáveis pela codificação de glicoproteínas sinalizadoras. Dentre suas funções no desenvolvimento dentário, a principal delas é a regulação da iniciação, formação e diferenciação dos tecidos dentários, atuando como sinalizador-chave das interações epitélio-mesênquima (Chen et al., 2009; Kornuthisophon et al., 2022; Liang et al., 2025; Raju et al., 2023).

A via canônica WNT/ $\beta$ -catenina consiste em uma cascata de sinalização celular fundamental para o desenvolvimento embrionário e para os processos de diferenciação celular. A via WNT/ $\beta$ -catenina configura-se como um dos eixos centrais, atuando de forma relevante na odontogênese e no crescimento craniofacial (Janečková et al., 2023; Kornuthisophon et al., 2022; Yuan et al., 2015).

A  $\beta$ -catenina é uma proteína sinalizadora que, a partir da ativação da via canônica, é estabilizada e inicia seus processos de migração nuclear. A sinalização WNT/ $\beta$ -catenina é essencial em todas as fases da odontogênese. No período de iniciação do germe dentário, essa via determina os sítios onde ocorre a formação do germe dentário. Nos estágios de broto, capuz e campânula, atua na proliferação do epitélio interno e na diferenciação do ectomesênquima. Além disso, exerce papel fundamental na diferenciação celular, sendo responsável pela diferenciação de odontoblastos e ameloblastos (Lu et al., 2019; Schulze et al., 2021; Yuan et al., 2015).

Toda essa cascata de sinalização é possibilitada pela expressão dos genes da família WNT, os quais, após sua transcrição em RNA mensageiro e posterior tradução, sofrem modificações, tornando-se glicoproteínas sinalizadoras responsáveis pela ativação da via canônica WNT/ $\beta$ -catenina (Yuan et al., 2015). Diante do papel central desses genes nos processos de desenvolvimento dentário, polimorfismos em membros da família WNT, têm sido selecionados para investigação quanto à sua associação com maturação dentária e agenesia .

Nesse contexto, já existem estudos na literatura que avaliaram a associação de determinados polimorfismos genéticos com o desenvolvimento dentário, incluindo



análises da idade dentária, do desenvolvimento dental e da agenesia dentária. Madalena et al. (2023) avaliaram a associação entre a idade dentária e polimorfismos genéticos em genes que codificam os receptores de estrogênio (ESR1 e ESR2). Dentre os polimorfismos analisados, não foi observada associação com a idade dentária em crianças brasileiras (Madalena et al., 2023). Em outro estudo, Reis et al. (2023) investigaram se variações genéticas em membros da família WNT e no gene RUNX2 poderiam estar associadas à maturação dentária e esquelética de crianças e adolescentes. Dentre os resultados encontrados, constatou-se que o gene WNT3A impacta diretamente na maturação esquelética (Bitencourt Reis et al., 2023a).

Estudos na literatura que associam a agenesia dentária com polimorfismos genéticos ainda são escassos. No entanto, alguns estudos têm explorado essa relação. Ratanasereprasert et al. (2023), por meio de uma revisão sistemática, avaliaram a associação entre variantes no gene AXIN2 e a ocorrência de agenesia dentária, discutindo ainda possíveis implicações sistêmicas dessas variantes (Ratanasereprasert et al., 2025). De forma semelhante, Intarak et al. (2023) conduziram uma revisão sistemática sobre padrões de agenesia dentária e variantes no gene PAX9, destacando a relevância dessas alterações genéticas na etiologia da agenesia dentária (Intarak et al., 2023)

Diante dessa lacuna científica quanto à associação entre polimorfismos genéticos e o desenvolvimento dentário, torna-se necessária a realização de maiores investigações sobre esse tema.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

Avaliar a associação entre a maturação dentária e a agenesia dentária com polimorfismos genéticos nos genes da família WNT (rs6754599-*WNT6*, rs7207916-*WNT3* e rs3121310-*WNT3A*) em crianças e adolescentes brasileiros.

### 2.2 Objetivos Específicos

- Determinar a maturação dentária de crianças e adolescentes brasileiros por meio de métodos radiográficos validado;
- Identificar a presença e o padrão de agenesia dentária na amostra estudada, excluindo terceiros molares;
- Analisar a frequência alélica e genotípica dos polimorfismos rs6754599 (*WNT6*), rs7207916 (*WNT3*) e rs3121310 (*WNT3A*) na população avaliada;
- Investigar a associação entre os polimorfismos genéticos estudados e a maturação dentária, verificando possíveis diferenças no desenvolvimento dentário entre os genótipos;
- Avaliar a associação entre os polimorfismos genéticos estudados e a presença de agenesia dentária, considerando a forma não sindrômica;
- Explorar possíveis influências genéticas da via WNT/ $\beta$ -catenina nos processos iniciais da odontogênese relacionados ao número e ao desenvolvimento dos dentes.

### **3. WNT pathway polymorphisms and disturbances in dental development: evidence from dental age and agenesis analyses**

#### **ABSTRACT**

To determine whether single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in *WNT3* (rs7207916), *WNT3A* (rs3121310), and *WNT6* (rs6754599) are linked to dental agenesis (DA) and the timing of dental development in Brazilian children and adolescents. In this cross-sectional study, 242 unrelated orthodontic patients (122 girls, 120 boys; mean age 10.6 ± 1.9 years) were recruited from a dental school and private clinics in Alfenas, MG. Dental age was calculated from panoramic radiographs using the Nolla, Demirjian, and Cameriere methods. Agreement with chronological age was assessed via Bland–Altman analysis, and the timing of dental development was measured by delta age (dental minus chronological age). DA was diagnosed radiographically. Genomic DNA was extracted from buccal cells, and genotyping was performed using real-time PCR with TaqMan assays. Associations between genotypes and delta age were analyzed using Mann–Whitney tests and generalized linear models adjusted for sex and age. Associations with DA were tested using chi-square or Fisher’s exact tests. The Nolla method demonstrated the greatest agreement with chronological age and was selected for further analyses. Boys exhibited more advanced dental development than girls ( $p = 0.046$ ). Individuals with the recessive AA genotype of *WNT3* rs7207916 demonstrated significantly accelerated dental development compared to other genotypes in both unadjusted ( $p = 0.019$ ) and adjusted analyses ( $p = 0.043$ ). No significant associations were found between *WNT3A* or *WNT6* polymorphisms and dental development timing, nor between any SNP and DA ( $p > 0.05$ ). The *WNT3* rs7207916 SNP is associated with accelerated dental development, independent of sex and age, but not with dental agenesis. These findings indicate a regulatory role for *WNT3* genetic variation in dental development.

## INTRODUCTION

Odontogenesis is a multi-stage sequential process that orchestrates dental development. It begins between the 6th and 8th weeks of embryonic life, initiated by growth factors from the oral epithelium and cranial neural crest-derived ectomesenchyme. During highly regulated and sensitive stages, several molecular signals stimulate cellular proliferation and differentiation, leading to the formation of dental tissues. Enamel and dentin constitute the tooth crown, while root formation occurs through the deposition of cementum during tooth eruption. Supporting tissues, such as the alveolar bone and periodontal ligament, surround and stabilize the tooth. (Farci; Soni, [S.d.]; Novacescu et al., 2025) The last tooth to form is the third molar, which completes its development around age 20. (Tuovinen; Ekholm; Ventä, 2022) Any dysfunction at these steps may result in congenital absence of a tooth (dental agenesis). (Küchler et al., 2021) Besides that, disturbances in odontogenesis may also disrupt the timing of dental development, leading to delays or accelerations. (Bitencourt Reis et al., 2023b; De Freitas Quintino et al., 2025)

Dental agenesis (DA) refers to the congenital absence of one or more teeth, most commonly affecting third molars, premolars, and permanent incisors. The prevalence of DA in permanent teeth, excluding third molars, ranges from 2.6% to 11.3% worldwide, while third molar agenesis occurs in approximately 22.6% of individuals. (Carter; Worthington, 2015) DA is often linked to malocclusion and a poor quality of oral health. (Antunes et al., 2019) In addition, disruptions in the timing of dental development have been associated with both malocclusion and an increased risk of dental caries. (Fonseca-Souza et al., 2024; Moca et al., 2021) The timing of dental development is commonly evaluated using radiographic assessment of odontogenesis stages, as described by Nolla (1960), Cameriere (2006), and Demirjian (1973). (Cameriere; Ferrante; Cingolani, 2006; "Demirjian - A New System of Dental Age Assessment. | PDF | Tooth | Percentile", [S.d.]; "Nolla, C.M. (1960) The development of permanent teeth. Journal of Dentistry for Children, 27, 254-266. - References - Scientific Research Publishing", [S.d.]) These methods establish dental age by determining the degree of tooth maturation. Disruptions in the timing of dental development are detected when there is a significant discrepancy between dental age and the individual's chronological age. Interestingly, recent studies indicate that DA and disruptions in the timing of dental development may share common genetic factors.

(Da Cunha Zanqueta et al., 2025; Ferreira; Caldas, 2024; León-Rubio et al., 2022)

Several genetic pathways have been associated with odontogenesis, including the Wnt signaling pathway. (Tamura; Nemoto, 2016) The WNT signaling family is highly conserved and plays essential roles in various physiological processes, mainly during embryonic morphogenesis and post-natal organ development. Wnt signaling operates through two principal pathways: the canonical ( $\beta$ -catenin-dependent) and noncanonical ( $\beta$ -catenin-independent), each mediating distinct cellular processes. (Xue et al., 2025) Some canonical Wnt members are known by their substantial role in dental development, such as Wnt3, Wnt3a, and Wnt6. These proteins are required for normal tooth shape, enamel synthesis, dental tissues mineralization, root and periodontal ligament development. (Nemoto et al., 2016; Sarkar; Sharpe, [S.d.]; Suomalainen; Thesleff, 2010; Wang et al., 2014) Genetic variations in the *WNT3*, *WNT3A*, and *WNT6* genes may modify the function and structure of their encoded ligands and potentially disturb odontogenesis. However, to the best of our knowledge, the association between genetic variants in these genes and DA, as well as the timing of dental development, has been poorly explored. (Zhuo et al., 2023)

The most common genetic variation in the population is the Single Nucleotide Polymorphism (SNP), which involves a single base-pair change in the DNA. SNPs in intronic regions may modify gene regulation and expression and modulate the genotype-phenotype association. (Millar et al., [S.d.]) In this study, we aimed to explore the impact of SNPs in *WNT3* (rs7207916), *WNT3A* (rs3121310), and *WNT6* (rs6754599) genes on DA and the timing of dental development in Brazilian children and adolescents.

## **METHODS**

### **Ethics and sample description**

This study was approved by the Human Research Ethics Committee of UNIFAL/MG (Protocol No. 85886724.8.0000.5142) and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Parents or legal guardians of all participants were fully informed about the study's objectives, procedures, and potential implications. Those who agreed to participate signed the Informed Consent Form, authorizing their child's inclusion.

Children and adolescents were informed in an age-appropriate manner and provided assent by signing the corresponding form to confirm their voluntary participation.

### **Study design**

This cross-sectional study was designed in November 2024, following the STREGA (Strengthening the Reporting of Genetic Association Studies) guidelines for transparent reporting of genetic association research.

### **Setting and participants**

Patients' orthodontic treatment, of both sexes aged 5 to 16 years, with no biological relationship to each other, were recruited from the School of Dentistry at the Unifal/MG and local clinics between March 1 and July 15, 2025. Exclusion criteria included uncontrolled medical conditions, cleft palate, missing anterior or posterior teeth due to caries or periodontal disease, history of facial trauma, or previous orthodontic treatment.

### **Evaluation of panoramic radiographs**

Dental development was evaluated using three methods. The Nolla method assesses dental mineralization on a scale from 0 (absence of tooth crypts) to 10 (fully formed root with closed apex). The Demirjian method classifies teeth into developmental stages A to H, from absence of calcification (A) to complete root formation with apex closure (H). The Cameriere method involves measuring vertical and horizontal dimensions of permanent mandibular teeth with open apices. For all methods, teeth on the left side of the mandible were analyzed; if agenesis was present, the contralateral tooth was assessed.

DA was also identified by panoramic radiographs and treatment records. All panoramic radiographs were examined using the same protocol, and in all cases, tooth agenesis was clearly evident from the panoramic radiographs alone. DA was diagnosed when at least one permanent tooth was affected, based on the participants' ages and the expected time of initial tooth formation on radiographs. All controls had all permanent teeth, including third molars. Patients with tooth extraction were excluded<sup>4</sup>.

A single examiner evaluated all panoramic radiographs. To ensure reliability, preliminary calibration was conducted for each method using 17 radiographs, assessed twice with a two-week interval. Intra-examiner reliability, measured by the

Kappa coefficient, exceeded 0.80 for all methods.

### Genomic DNA extraction

Buccal cell samples were collected from each participant for DNA analysis. After rinsing with 5 mL saline solution, samples were transferred to Falcon tubes and stored at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  until DNA extraction. DNA was extracted from saliva samples between September 8 and October 9, 2025, following the protocol described by Kuchler et al. (2012).

DNA concentration and purity were measured using a NanoDrop 1000 spectrophotometer (Thermo Scientific, Wilmington, DE, USA). SNP genotyping was performed from November 26 to December 18, 2025, using real-time PCR (qPCR) with a Mastercycler® ep realplex-S thermocycler (Eppendorf AG, Hamburg, Germany) and TaqMan technology. The PCR protocol included an initial denaturation at  $95\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 30 seconds, followed by 40 cycles of denaturation at  $92\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 5 seconds and annealing/extension at  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 20 seconds.

Each reaction was performed in a final volume of  $3.125\text{ }\mu\text{L}$ , consisting of  $1.5\text{ }\mu\text{L}$  Master Mix,  $0.125\text{ }\mu\text{M}$  TaqMan probe, 4 ng genomic DNA, and nuclease-free water. Assays and reagents were provided by Applied Biosystems (Foster City, CA, USA). Every 96-well plate included a no-template control (NTC). To ensure accuracy, 10% of samples were randomly selected for repeat analysis, with a 99% concordance rate.

Three SNPs in the *WNT6*, *WNT3*, and *WNT3A* genes were selected for analysis. Further details on these SNPs are provided in Table 1.

Gene	SNP	Location (forward strand)	Most severe consequence*	MAF**	Alleles	eQTL***
<i>WNT6</i>	rs6754599	<a href="#">2:218867420</a>	Intron	0.44	C>G	<i>WNT6</i> expression in subcutaneous adipose tissue
<i>WNT3</i>	rs7207916	<a href="#">17:46801984</a>	Intron	0.25	G>A	<i>WNT3</i> in multiple tissues, including the brain cortex and thyroid
<i>WNT3A</i>	rs3121310	<a href="#">1:228037123</a>	Intron	0,50	A>G	Downregulation of <i>WNT3A</i> in the Brain

Notes: \* data obtained in ensembl.org. \*\* Minor allele frequency obtained from 1000 genomes data. \*\*\*Expression Quantitative Trait Locus obtained from ENCODE or Gtex

Table 1 - Detail about the selected SNPs.

### Statistical Analysis

Chronological age was considered the decimal number obtained by subtracting a participant's birthdate from the date of the radiograph accessed. To assess agreement between chronological and the estimated dental age, a Bland-Altman analysis was performed for each method used in this study <sup>6</sup>. Firstly, a linear regression

was performed to evaluate proportional bias between chronological and dental age. After, a Bland-Altman plot was generated.

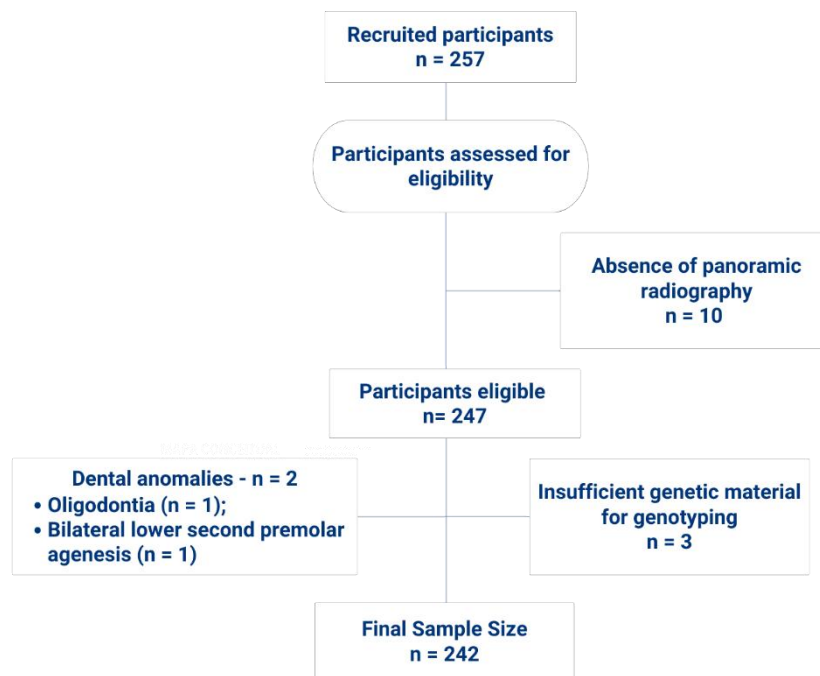
The timing of dental development was evaluated using the delta age, the difference between dental and chronological age. The normality of the data was assessed using the Shapiro-Wilk test, which indicated a non-normal distribution ( $p < 0.05$ ). Thus, the Mann-Whitney test was used to compare dental age between sexes and genotypes in co-dominant (Homozygous Dominant vs. Heterozygous vs. Homozygous Recessive), dominant (Homozygous Dominant vs. Heterozygous + Homozygous Recessive), and recessive (Homozygous Dominant + Heterozygous vs. Homozygous Recessive) models. Median and Interquartile range (IQR) were calculated. The Spearman correlation test was also performed to evaluate the association between delta and chronological age. Also, Generalized Linear Regression, adjusted by sex and age, was performed to evaluate the effects of the genotypes.

DA was compared between genotypes using co-dominant, dominant, recessive, and allelic models with Pearson's Chi-square or Fisher's exact tests. Hardy-Weinberg Equilibrium of SNPs was also evaluated by Pearson's Chi-square test. All analyses were made using IBM SPSS version 25.0 (IBM Corp., Armonk, USA), and values of  $p < 0.05$  indicated a statistically significant difference.

## **RESULTS**

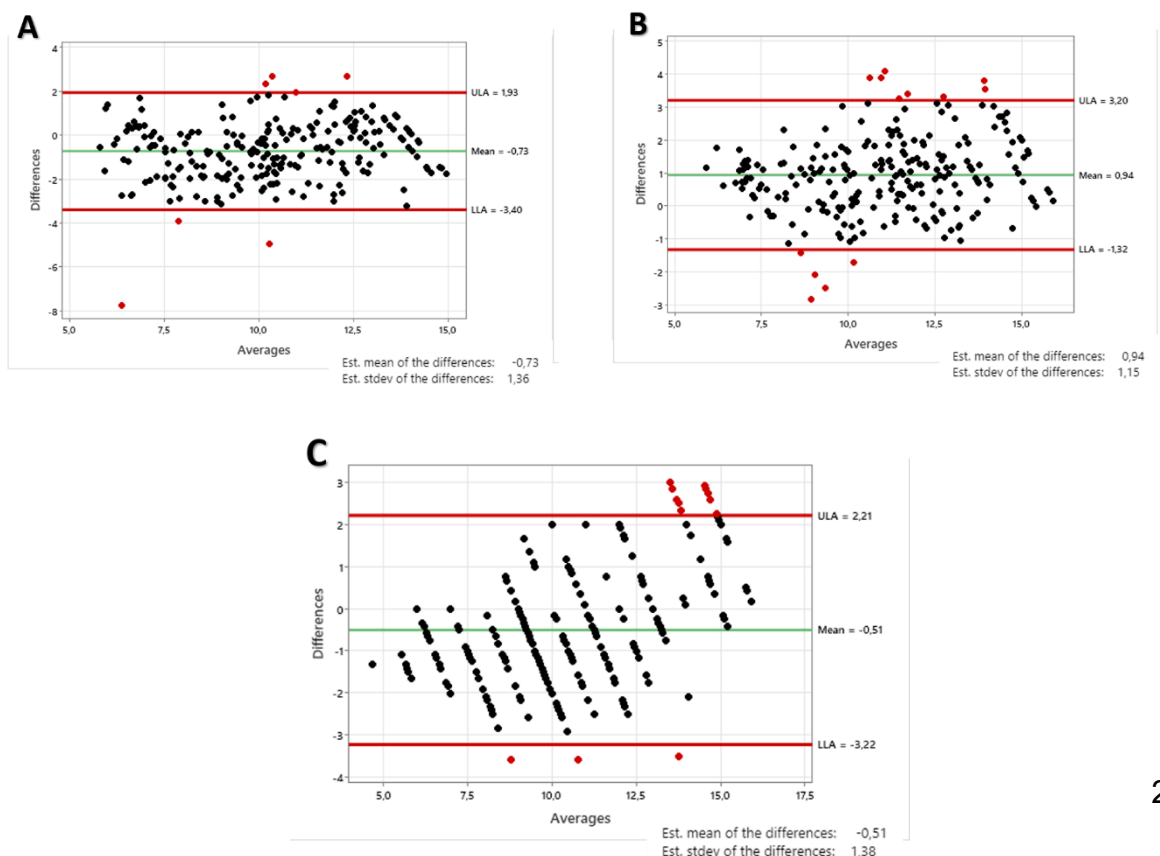
Figure 1 shows the inclusion and exclusion process of participants in a flow diagram. Two hundred and forty-two patients were included: 122 girls (50.4%) and 120 boys (49.6%), with a mean age of 10.60 (Standard Deviation [SD] = 1.87). Age was not statistically different between sexes (Mean for boys = 10.84, SD 2.23; Mean for girls = 10.43, SD = 2.32;  $p = 0.139$ ).





The Bland-Altman analysis (Figure 2) shows that the Nolla (1962) method better estimates dental age than the Demirjian (1973) and Camerieri (2006) methods. In this way, the sequential analysis was performed using Nolla's (1962) delta age method. Boys (Median = -0.58; IQR = -0.91 to -0.33) were statistically more advanced than girls (Median = -0.83; IQR = -1.16 to -0.58) in timing of dental development ( $p = 0.046$ ). Besides, dental age was statistically correlated with chronological age ( $r = 0.269$ ;  $p < 0.001$ ).

All SNPs studied were in Hardy-Weinberg Equilibrium. The genotyping success rate for rs6754599 (WNT6) and rs3121310 (WNT3A) was 99.2%, and for rs7207916 (WNT3) was 97.5%.



*Figure II - Bland-Altman analysis between chronological age and A) Camerieri, B) Demirjian, and C) Nolla dental age.*

The comparison of the delta age between genotypes is shown in Table 2. Participants carrying the recessive genotype AA at rs7207916 (WNT3) have more advanced timing of dental development in the dominant (p-univariate = 0.038) and recessive (p-univariate = 0.019; p-multivariate = 0.043) models.

The distribution of DA cases between genotypes is shown in Table 3. None of the studied SNPs were associated with DA ( $p > 0.05$ ).

		Delta age							
		N	Mean	SD	Median	IGR	P-value univariate	p-multivariate	
WWT6 rs6754599	Co-dominant	CC	121	-0.50	1.41	-0.58	-1.33	0.17	Reference
		CG	98	-0.47	1.38	-0.75	-1.50	0.34	0.924
		GG	21	-0.79	1.36	-0.91	-1.41	-0.33	0.370
	Dominant	CC	121	-0.53	1.37	-0.83	-1.50	0.25	Reference
		CG + GG	119	-0.50	1.41	-0.58	-1.33	0.17	0.709
	Recessive	CC + CG	219	-0.48	1.40	-0.66	-1.41	0.25	Reference
		GG	21	-0.79	1.36	-0.91	-1.41	-0.33	0.395
		GG	130	-0.50	1.31	-0.66	-1.33	0.09	Reference
		GA	87	-0.73	1.45	-0.91	-1.75	0.00	0.214
WWT3 rs7207916	Co-dominant	AA	19	0.17	1.38	-0.16	-0.83	0.92	0.038*
	Dominant	GG	106	-0.57	1.47	-0.71	-1.58	0.17	Reference
		GA+AA	130	-0.50	1.31	-0.66	-1.33	0.09	0.703
	Recessive	GG+GA	217	-0.59	1.37	-0.75	-1.50	0.00	Reference
		AA	19	0.17	1.38	-0.16	-0.83	0.92	0.019*
		GG	112	-0.62	1.31	-0.75	-1.66	0.00	Reference
	Co-dominant	GA	99	-0.35	1.48	-0.58	-1.33	0.59	0.218
		AA	29	-0.65	1.41	-0.91	-1.33	-0.25	0.998
		GG	128	-0.41	1.46	-0.66	-1.33	0.30	Reference
WWT3A rs3121310	Dominant	GA+AA	112	-0.62	1.31	-0.75	-1.66	0.00	0.310
	Recessive	GG+GA	211	-0.49	1.39	-0.66	-1.41	0.25	Reference
		AA	29	-0.65	1.41	-0.91	-1.33	-0.25	0.612

Notes: p-univariate columns indicate the results of the Mann-Whitney test. p-multivariate indicates the results of the Generalized Linear Model adjusted for sex and chronological age.

Tabela II - Delta age comparison between genotypes.

			Control		Dental agenesis		p-value
			N	%	N	%	
WNT6 rs6754599	Co-dominant	CC	108	51.92	13	40.63	Reference
		CG	84	40.38	14	43.75	0.214
		GG	16	7.69	5	15.63	0.201f
	Dominant	CC	100	48.08	19	59.38	Reference
		CG + GG	108	51.92	13	40.63	0.234
	Recessive	CC + CG	192	92.31	27	84.38	Reference
		GG	16	7.69	5	15.63	0.172f
	Allele	C	330	71.4	43	63.2	Reference
G		132	28.6	25	36.8	0.083	
WNT3 rs7207916	Co-dominant	GG	111	54.15	19	61.29	Reference
		GA	79	38.54	8	25.81	0.118
		AA	15	7.32	4	12.90	0.663f
	Dominant	GG	94	45.85	12	38.71	Reference
		GA+AA	111	54.15	19	61.29	0.458
	Recessive	GG+GA	190	92.68	27	87.10	Reference
		AA	15	7.32	4	12.90	0.288f
	Allele	G	334	73.2	47	71.2	Reference
A		122	26.8	19	28.8	0.364	
WNT3A rs3121310	Co-dominant	GG	93	44.71	19	59.38	Reference
		GA	90	43.27	9	28.13	0.092
		AA	25	12.02	4	12.50	0.927
	Dominant	GG	115	55.29	13	40.63	Reference
		GA+AA	93	44.71	19	59.38	0.122
	Recessive	GG+GA	183	87.98	28	87.50	Reference
		AA	25	12.02	4	12.50	>0.999f
	Allele	G	303	65.5	50	73.5	
A		159	34.5	18	26.5	0.194	

Notes: Pearson's chi-square test without correction was applied, except for p-values with f, which were obtained by the Fisher exact test. The Fisher's exact test was applied when any expected cell count was less than 5.

Tabela III - Distribution between dental agenesis cases and genotypes.

## DISCUSSION

Exploring the impact of SNPs in odontogenesis-related genes may help identify new patterns of dental development disturbances, such as DA and delayed or accelerated dental development. Besides that, SNPs may serve as genetic biomarkers to predict an individual's susceptibility to craniofacial traits. In this study, we show that individuals carrying the rs7207916 SNP recessive genotype (AA) in the WNT3 gene may exhibit accelerated dental development, independent of sex and age. This result

corroborates previous studies indicating the crucial role of *WNT3* in dental development.(Sarkar; Sharpe, [S.d.]; Wang et al., 2014) Acceleration of dental development may lead to early tooth eruption, resulting in crowding or ectopic eruption,("watermark-pdf", [S.d.]; Yan-Vergnes et al., 2013) increasing the risk of dental caries(Alrashdi et al., 2025; Mikasa et al., 2025) and reducing the time window for orthodontic interventions.

In this study, we assessed dental age using the widely used methods described by Nolla (1962), Cameriere (2006), and Demirjian (1973).(Cameriere; Ferrante; Cingolani, 2006; "Demirjian - A New System of Dental Age Assessment. | PDF | Tooth | Percentile", [S.d.]; "Nolla, C.M. (1960) The development of permanent teeth. Journal of Dentistry for Children, 27, 254-266. - References - Scientific Research Publishing", [S.d.]) To determine which method most closely agrees with chronological age, we performed a Bland-Altman analysis. Our results showed that the Nolla method demonstrated the highest level of agreement in our sample, followed by Cameriere and then Demirjian. These results are consistent with a systematic review that included only \*\*\*\*\* samples.(Franco et al., 2021) In this way, we chose show the results based only on the Nolla method. Nevertheless, the Nolla method underestimates the age, corroborating a similar study in \*\*\*\*\*.(Kurita et al., [S.d.]) This difference may occur because the population originally trained by Nolla was not the \*\*\*\*\* population. It is also possible that this difference indicates a real secular trend of a decrease in the velocity of dental development.(Eskeli et al., 2016) The positive, statistically significant correlation between chronological age and delta age indicates that older children and adolescents have more advanced dental development, suggesting a nonlinear rate of dental development over time.(Eskeli et al., 2016) We also observed that boys have a significantly more advanced dental age than girls, as indicated by a recent systematic review.(Abuabara et al., 2025)

In this study, 13.2% (n = 32) of the sample was diagnosed with DA, and only one participant had a DA affecting teeth other than third molars. The reason third molars are more frequently affected by DA in the population is unclear; however, this suggests that third molars may be more vulnerable to genetic factors involved in tooth agenesis than other tooth types.(Scheiwiller; Oeschger; Gkantidis, 2020) Additionally, third molar development began at 4-5 years of age, very late compared to other permanent teeth,(Novacescu et al., 2025) suggesting that third molar odontogenesis may be very

singular. A systematic review (Carter; Worthington, 2015) comprising 92 studies found a geographical difference in the prevalence of third molar DA, which supports the genetic mechanism.

We investigate whether SNPs in genes within the Wnt pathway family (*WNT3*, *WNT3A*, and *WNT6*), previously linked to odontogenesis, are associated with both DA and the timing of dental development. Several Wnt signaling components are present in the dental epithelium and mesenchyme throughout both pre- and postnatal dental development. *Wnt6* is expressed in very early stages of dental development in the oral and dental epithelium. (Sarkar; Sharpe, [S.d.]) *WNT6* enhances cell migration and mineralization of human dental pulp cells, and increases the levels of alkaline phosphatase (ALP) and the expression of Runt-related transcription factor 2 (*Runx2*), dentin sialophosphoprotein, and dentin matrix protein messenger, indicating a role of *Wnt6* in odontogenic differentiation. (Li et al., 2014) *Wnt3* is specifically expressed in the enamel knot after the cap stage, and its overexpression leads to a progressive loss of ameloblasts and decreased enamel formation in postnatal mouse incisors. (Millar et al., [S.d.]; Sarkar; Sharpe, [S.d.]; Wang et al., 2014) *Wnt3a* appears to participate in enamel synthesis and the development of dental root and supporting tissues. (Nemoto et al., 2016; Suomalainen; Thesleff, 2010) Studies have reported conflicting findings regarding the role of *Wnt3a* in dental development. Nemoto et al. (2009) found that *Wnt3a* inhibits cementoblast differentiation, whereas the same group later suggested in 2016 that *Wnt3a* may actually stimulate cementoblast and osteoblast differentiation in dental follicle cells. In this way, we hypothesized that functional and structural dysfunctions in these proteins may lead to dental abnormalities, such as DA, and disrupt the timing of dental development. In fact, the Wnt pathway is known as the major pathway responsible for DA. (Järvinen et al., 2018; Yu et al., 2019)

Our results suggest that the recessive genotype (AA) of the rs7207916 SNP (*WNT3*) may accelerate dental development, independent of sex and age. This SNP was previously associated with non-syndromic oral cleft (Mostowska et al., 2012) Although rs7207916 is an intronic SNP with no predicted impact on protein structure, linkage disequilibrium and epigenetic annotation analyses indicate that this variant tags a regulatory haplotype within the *WNT3* locus. eQTL and sQTL analysis (GTEx v10) demonstrated that rs7207916 is associated with altered expression of multiple genes within the 17q21.31 locus, including *WNT3*, and alters splicing for *GOSR2*, supporting

a role in transcriptional and post-transcriptional regulation. Although dental tissues are not represented in GTEx, *WNT3* plays a well-established role in odontogenesis, and rs7207916 may modulate signaling through subtle regulatory mechanisms rather than through direct protein-altering mechanisms. The other two studied SNPs, rs6754599 (*WNT6*) and rs3121310 (*WNT3A*), were not associated with DA or the timing of dental development in our study. However, we encourage researchers to investigate these SNPs in other populations and explore other dental abnormalities.

We recognize some limitations in our study. First, because of the cross-sectional design, we could not assess changes in dental development rates over time. Second, while we assessed dental age using three established methods, our final analyses relied on the Nolla method, which tends to underestimate chronological age in Brazilian populations; this highlights the need for population-specific calibration. Third, our sample consisted solely of Brazilian children and adolescents from orthodontic clinics, which may limit the generalizability of these findings to other populations and ethnic groups. Finally, we examined only three SNPs in the WNT signaling pathway, but it is likely that other genetic variants, gene–gene interactions, or epigenetic mechanisms also play important roles in DA and in the timing of dental development. We encourage future research with larger samples and a longitudinal design to better understand these mechanisms.

## REFERENCES

1. Farci F, Soni A. *Histologia, Dente*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572055/>
2. Novacescu D, Dumitru CS, Zara F, et al. The Morphogenesis, Pathogenesis, and Molecular Regulation of Human Tooth Development—A Histological Review. *Int J Mol Sci. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. 2025;26(13). doi:10.3390/ijms26136209
3. Tuovinen E, Ekholm M, Ventä I. Is the third molar erupting at a younger age than before? *Acta Odontol Scand*. 2022;80(3):203-209. doi:10.1080/00016357.2021.1985167
4. Kuchler EC, Reis CLB, Silva-Sousa AC, et al. Exploring the Association Between Genetic Polymorphisms in Genes Involved in Craniofacial Development and Isolated Tooth Agenesis. *Front Physiol*. 2021;12. doi:10.3389/fphys.2021.723105

5. Bitencourt Reis CL, Nakane Matsumoto MA, Baratto-Filho F, et al. Impact of genetic variations in the WNT family members and RUNX2 on dental and skeletal maturation: a cross-sectional study. *Head Face Med*. 2023;19(1). doi:10.1186/s13005-023-00372-3
6. de Freitas Quintino F, Reis CLB, Ferreira FF, et al. Dental age assessment in children and teenagers with different craniofacial skeletal patterns. *Journal of Human Growth and Development*. 2025;35(1):68-75. doi:10.36311/JHGD.V35.15505
7. Carter K, Worthington S. Morphologic and demographic predictors of third molar agenesis: A systematic review and meta-analysis. *J Dent Res*. 2015;94(7):886-894. doi:10.1177/0022034515581644
8. Antunes LAA, Freire JS, Da Silva GIM, Rodrigues AS, Antunes LDS. Assessment of oral health-related quality of life in adolescents, young adults, and adults with dental agenesis: A comparative study. *Special Care in Dentistry*. 2019;39(6):587-592. doi:10.1111/scd.12417
9. Fonseca-Souza G, Renostro-Souza A, Alves-Souza L, et al. Association between dental age and malocclusions: a systematic review. *BMC Oral Health*. *BioMed Central Ltd*. 2024;24(1). doi:10.1186/s12903-024-04143-7
10. Moca AE, Vaida LL, Negruțiu BM, Moca RT, Todor BI. The influence of age on the development of dental caries in children. A radiographic study. *J Clin Med*. 2021;10(8). doi:10.3390/jcm10081702
11. Nolla, C.M. (1960) The development of permanent teeth. *Journal of Dentistry for Children*, 27, 254-266. - References - Scientific Research Publishing. Accessed July 21, 2025. <https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=869974>
12. Cameriere R, Ferrante L, Cingolani M. Age estimation in children by measurement of open apices in teeth. *Int J Legal Med*. 2006;120(1):49-53. doi:10.1007/S00414-005-0047-9,
13. Demirjian - A New System of Dental Age Assessment. | PDF | Tooth | Percentile. Accessed July 21, 2025. <https://pt.scribd.com/document/618952363/6-Demirjian-A-New-System-of-Dental-Age-Assessment>
14. da Cunha Zanqueta GS, Abuabara A, do Nascimento TVPM, et al. Association between third molar agenesis and dental maturity in Brazilian children. *Forensic Sci Med Pathol*. Published online 2025. doi:10.1007/s12024-025-01126-0
15. León-Rubio C, Martín-Vacas A, Saavedra-Marbán G, Paz-Cortés MM. Association



- between dental agenesis and delay in dental development: a preliminary study in a Spanish paediatric population in relation with Dental Anomaly Pattern (DAP). *BMC Oral Health*. 2022;22(1). doi:10.1186/s12903-022-02522-6
16. Ferreira C, Caldas IM. Does third molar agenesis influence the second lower molar mineralization? *Int J Legal Med*. 2024;138(3):911-916. doi:10.1007/s00414-023-03128-5
  17. Tamura M, Nemoto E. Role of the Wnt signaling molecules in the tooth. *Japanese Dental Science Review.Elsevier Ltd*. 2016;52(4):75-83. doi:10.1016/j.jdsr.2016.04.001
  18. Xue C, Chu Q, Shi Q, Zeng Y, Lu J, Li L. Wnt signaling pathways in biology and disease: mechanisms and therapeutic advances. *Signal Transduct Target Ther.Springer Nature*. 2025;10(1). doi:10.1038/s41392-025-02142-w
  19. Suomalainen M, Thesleff I. Patterns of Wnt pathway activity in the mouse incisor indicate absence of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in the epithelial stem cells. *Developmental Dynamics*. 2010;239(1):364-372. doi:10.1002/dvdy.22106
  20. Nemoto E, Sakisaka Y, Tsuchiya M, et al. Wnt3a signaling induces murine dental follicle cells to differentiate into cementoblastic/osteoblastic cells via an osterix-dependent pathway. *J Periodontal Res*. 2016;51(2):164-174. doi:10.1111/jre.12294
  21. Wang B, Li H, Liu Y, et al. Expression patterns of WNT/ $\beta$ -CATENIN signaling molecules during human tooth development. *J Mol Histol*. 2014;45(5):487-496. doi:10.1007/s10735-014-9572-5
  22. Sarkar L, Sharpe PT. *Expression of Wnt Signalling Pathway Genes during Tooth Development*.
  23. Zhuo D, Lili L, Xiaoxin Z, Yongbin M, Bin C. A novel mutation in the WNT6 gene of congenital tooth agenesis. 2023;31(8). doi:10.12016/j.issn.2096•1456.2023.08.003
  24. Millar DS, HoraSan M, Chuzhanova NA, Cooper DN. *Characterisation of a Functional Intronic Polymorphism in the Human Growth Hormone (GH1) Gene*.
  25. watermark-pdf.
  26. Yan-Vergnes W, Vergnes JN, Dumoncel J, Baron P, Marchal-Sixou C, Braga J. *Asynchronous Dentofacial Development and Dental Crowding: A Cross-Sectional Study in a Contemporary Sample of Children in France.*; 2013. <http://www.osirix-viewer.com/>
  27. Mikasa Y, Otsugu M, Kadono M, et al. Breastfeeding and early tooth eruption as predictors of dental caries occurrence throughout childhood. *Sci Rep*. 2025;15(1).

doi:10.1038/s41598-025-26515-x

28. Alrashdi M, Alotaiby F, Almutlaq K, Alrkabee N, Almulhim B, Alduwayghiri E. Effect of early tooth eruption on the development of dental caries in children: a cross-sectional study. *BMC Oral Health*. 2025;25(1). doi:10.1186/s12903-025-05449-w
29. Franco A, de Oliveira MN, Vidigal MTC, Blumenberg C, Pinheiro AA, Paranhos LR. assessment of dental age estimation methods applied to Brazilian children: A systematic review and meta-analysis. *Dentomaxillofacial Radiology.British Institute of Radiology*. 2021;50(2). doi:10.1259/dmfr.20200128
30. Kurita LM, Vieira Menezes A, Casanova MS, Haiter-Neto 4 1-Phd F. *DENTAL MATURITY AS AN INDICATOR OF CHRONOLOGICAL AGE: RADIOGRAPHIC ASSESSMENT OF DENTAL AGE IN A BRAZILIAN POPULATION*. www.scielo.br/jaos
31. Eskeli R, Lösönen M, Ikävalko T, Myllykangas R, Lakka T, Laine-Alava MT. Secular trends affect timing of emergence of permanent teeth. *Angle Orthodontist*. 2016;86(1):53-58. doi:10.2319/121014-894.1
32. Abuabara A, Antunes LAA, Antunes LS, et al. Age estimation using dental radiography in the Brazilian population: a systematic review and meta-analysis. *Egypt J Forensic Sci.Springer Science and Business Media Deutschland GmbH*. 2025;15(1). doi:10.1186/s41935-025-00477-7
33. Scheiwiller M, Oeschger ES, Gkantidis N. Third molar agenesis in modern humans with and without agenesis of other teeth. *PeerJ*. 2020;8. doi:10.7717/peerj.10367
34. Li R, Wang C, Tong J, et al. WNT6 promotes the migration and differentiation of human dental pulp cells partly through c-Jun N-terminal kinase signaling pathway. *J Endod*. 2014;40(7):943-948. doi:10.1016/j.joen.2013.12.023
35. Yu M, Wong SW, Han D, Cai T. Genetic analysis: Wnt and other pathways in nonsyndromic tooth agenesis. *Oral Dis.Blackwell Publishing Ltd*. 2019;25(3):646-651. doi:10.1111/odi.12931
36. Järvinen E, Shimomura-Kuroki J, Balic A, Jussila M, Thesleff I. Mesenchymal Wnt/ $\beta$ -catenin signaling limits tooth number. *Development (Cambridge)*. 2018;145(4). doi:10.1242/dev.158048
37. Mostowska A, Hozyasz KK, Biedziak B, Wojcicki P, Lianeri M, Jagodzinski PP. Genotype and haplotype analysis of WNT genes in non-syndromic cleft lip with or without cleft palate. *Eur J Oral Sci*. 2012;120(1):1-8. doi:10.1111/j.1600-0722.2011.00938.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por fim podemos concluir que o método de Nolla apresentou o melhor desempenho para a população estudada, sendo o mais adequado para a estimativa da idade dentária. Em relação à agenesia dentária, os terceiros molares permaneceram como os dentes mais frequentemente afetados, seguidos pelos pré-molares. O SNP rs7207916 do gene *WNT3* apresentou associação estatisticamente significativa com a maturação dentária, sendo observado que indivíduos portadores do alelo A apresentaram desenvolvimento dentário mais acelerado quando comparados àqueles sem esse alelo. Não foi observada associação estatisticamente significativa entre a agenesia dentária e os SNPs avaliados da via *WNT*, sendo necessário mais investigações científicas que explorem a influência genética da agenesia dentária.

## REFERÊNCIAS

ABUABARA, Allan *et al.* Age estimation using dental radiography in the Brazilian population: a systematic review and meta-analysis. *Egyptian Journal of Forensic Sciences* Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, , 1 dez. 2025.

ALBERT, Paul R. What is a functional genetic polymorphism? Defining classes of functionality. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, v. 36, n. 6, p. 363, 2011.

ALMEIDA, Manuella Santos Carneiro *et al.* Analysis of permanent second molar development in children born with cleft lip and palate. *Journal of Applied Oral Science*, v. 28, p. e20190628, 8 jun. 2020.

ALRASHDI, Murad *et al.* Effect of early tooth eruption on the development of dental caries in children: a cross-sectional study. *BMC Oral Health*, v. 25, n. 1, 1 dez. 2025.

ANTUNES, Leonardo Dos Santos *et al.* TGFB3 and BMP4 polymorphism are associated with isolated tooth agenesis. *Acta Odontologica Scandinavica*, v. 70, n. 3, p. 202–206, maio 2012.

ANTUNES, Leonardo S. *et al.* Genetic variations in MMP9 and MMP13 contribute to tooth agenesis in a Brazilian population. *Journal of Oral Science*, v. 55, n. 4, p. 281–286, 1 jan. 2013.

ANTUNES, Livia Azeredo Alves *et al.* Assessment of oral health-related quality of life in adolescents, young adults, and adults with dental agenesis: A comparative study. *Special Care in Dentistry*, v. 39, n. 6, p. 587–592, 1 nov. 2019.

ASIM, Muhammad Nabeel *et al.* DNA sequence analysis landscape: a comprehensive review of DNA sequence analysis task types, databases, datasets, word embedding methods, and language models. *Frontiers in Medicine* Frontiers Media SA, , 2025.

BALIC, Anamaria. Concise Review: Cellular and Molecular Mechanisms Regulation of Tooth Initiation. *Stem Cells*, v. 37, n. 1, p. 26–32, 1 jan. 2019.

BECERRIL SANTOS, M. Cecilia *et al.* Prevalence and Patterns of Permanent Tooth Agenesis in Patients With Crouzon or Apert Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Orthodontics and Craniofacial Research* John Wiley and Sons Inc, , 2025.

BITENCOURT REIS, Caio Luiz *et al.* Impact of genetic variations in the WNT family members and RUNX2 on dental and skeletal maturation: a cross-sectional study. *Head and Face Medicine*, v. 19, n. 1, p. 1–8, 1 dez. 2023a.

BITENCOURT REIS, Caio Luiz *et al.* Impact of genetic variations in the WNT family members and RUNX2 on dental and skeletal maturation: a cross-sectional study. *Head and Face Medicine*, v. 19, n. 1, 1 dez. 2023b.

BORGES, Mariana Siqueira; AFONSO, Antônio; PROFESSOR, Sommer. Estudo do Método de Demirjian de determinação da idade dentária e sua aplicação à radiografia lateral de cabeça. [S.l.: S.n.]. Disponível em: <<https://revistas.unipam.edu.br/index.php/revistasaude>>.

CAMERIERE, Roberto; FERRANTE, Luigi; CINGOLANI, Mariano. Age estimation in children by measurement of open apices in teeth. *International Journal of Legal Medicine*, v. 120, n. 1, p. 49–53, jan. 2006.

CARELLI, Julia *et al.* Demirjian's and Cameriere's Methods for the Assessment of Dental Age Estimation in Children from a Southern Brazilian City. *Diagnostics*, v. 14, n. 14, 1 jul. 2024.

CARTER, K.; WORTHINGTON, S. Morphologic and demographic predictors of third molar agenesis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dental Research*, v. 94, n. 7, p. 886–894, 3 jul. 2015.

CAVRIĆ, Jelena *et al.* Time of mineralization of permanent teeth in children and adolescents in Gaborone, Botswana. *Annals of Anatomy*, v. 203, p. 24–32, 1 jan. 2016.

CHAUDHARY, RoshanK; DOGGALLI, Nagabhushana. Commonly used different dental age estimation methods in children and adolescents. *International Journal of Forensic Odontology*, v. 3, n. 2, p. 50, 2018.

CHEN, Jianquan *et al.* Wnt/beta-catenin signaling plays an essential role in activation of odontogenic mesenchyme during early tooth development. *Developmental Biology*, v. 334, n. 1, p. 174–185, 1 out. 2009.

COLLINS, Francis S.; BROOKS, Lisa D.; CHAKRAVARTI, Aravinda. A DNA polymorphism discovery resource for research on human genetic variation. *Genome Research*, v. 8, n. 12, p. 1229–1231, 1998.

CUNHA, Arthur S. *et al.* Genetic variants in tooth agenesis–related genes might be also involved in tooth size variations. *Clinical Oral Investigations*, v. 25, n. 3, p. 1307–1318, 1 mar. 2021.

DA CUNHA ZANQUETA, Giselle Santiago *et al.* Association between third molar agenesis and dental maturity in Brazilian children. *Forensic Science, Medicine, and Pathology*, 2025.

DE FREITAS QUINTINO, Fábio *et al.* Dental age assessment in children and teenagers with different craniofacial skeletal patterns. *Journal of Human Growth and Development*, v. 35, n. 1, p. 68–75, 2025.

Demirjian - A New System of Dental Age Assessment. | PDF | Tooth | Percentile. Disponível em: <<https://pt.scribd.com/document/618952363/6-Demirjian-A-New-System-of-Dental-Age-Assessment>>. Acesso em: 21 jul. 2025.

ESKELI, Ritva *et al.* Secular trends affect timing of emergence of permanent

teeth. *Angle Orthodontist*, v. 86, n. 1, p. 53–58, 1 jan. 2016.

FARCI, Fabíola; SONI, Abhinandan. *Histologia, Dente*. [S.l.: S.n.]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572055/>>.

FERREIRA, C.; CALDAS, I. M. Does third molar agenesis influence the second lower molar mineralization? *International Journal of Legal Medicine*, v. 138, n. 3, p. 911–916, 1 maio 2024.

FONSECA-SOUZA, Gabriela *et al.* Association between dental age and malocclusions: a systematic review. *BMC Oral Health* BioMed Central Ltd, , 1 dez. 2024.

FONSECA-SOUZA, Gabriela *et al.* Polymorphisms and dental age in non-syndromic cleft lip and palate: a cross-sectional study. *BMC Pediatrics*, v. 25, n. 1, 1 dez. 2025.

FRANCO, Ademir *et al.* assessment of dental age estimation methods applied to Brazilian children: A systematic review and meta-analysis. *Dentomaxillofacial Radiology* British Institute of Radiology, , 2021.

HATA, Ryu Ichiro. Where am I? How a cell recognizes its positional information during morphogenesis. *Cell Biology International*, v. 20, n. 1, p. 59–65, 1996.

INTARAK, Narin *et al.* Tooth agenesis patterns and variants in PAX9: A systematic review. *Japanese Dental Science Review* Elsevier Ltd, , 1 dez. 2023.

ISMAIL, Somaia; ESSAWI, Mona. Genetic polymorphism studies in humans. *Middle East Journal of Medical Genetics*, v. 1, n. 2, p. 57–63, jul. 2012.

JANEČKOVÁ, Eva *et al.* Canonical Wnt signaling regulates soft palate development by mediating ciliary homeostasis. *Development (Cambridge)*, v. 150, n. 5, 1 mar. 2023.

JÄRVINEN, Elina *et al.* Mesenchymal Wnt/ $\beta$ -catenin signaling limits tooth number. *Development (Cambridge)*, v. 145, n. 4, 15 fev. 2018.

JIN, Yu *et al.* Architecture of polymorphisms in the human genome reveals functionally important and positively selected variants in immune response and drug transporter genes. *Human Genomics*, v. 12, n. 1, p. 1–13, 26 jan. 2018.

KATARA, Annapurna *et al.* Evolution and applications of Next Generation Sequencing and its intricate relations with chromatographic and spectrometric techniques in modern day sciences. *Journal of Chromatography OpenElsevier B.V.*, , 1 maio 2024.

KIZILTAN ELIACIK, Basak; ATAS, Cafer; GUVEN POLAT, Gunseli. Prevalence and patterns of tooth agenesis among patients aged 12–22 years: A retrospective study. *Korean Journal of Orthodontics*, v. 51, n. 5, p. 355–362, 25 set. 2021.

KORNSUTHISOPON, Chatvadee *et al.* Wnt signaling in dental pulp homeostasis and dentin regeneration. *Archives of Oral BiologyElsevier Ltd*, , 1 fev. 2022.

KÜCHLER, Erika Calvano *et al.* Exploring the Association Between Genetic Polymorphisms in Genes Involved in Craniofacial Development and Isolated Tooth Agenesis. *Frontiers in Physiology*, v. 12, 1 set. 2021.

KÜCHLER, Erika Calvano *et al.* Assessing the association between vitamin D receptor and dental age variability. *Clinical Oral Investigations*, v. 26, n. 2, p. 1677–1682, 1 fev. 2022.

KURITA, Lucio Mitsuo *et al.* DENTAL MATURITY AS AN INDICATOR OF CHRONOLOGICAL AGE: RADIOGRAPHIC ASSESSMENT OF DENTAL AGE IN A BRAZILIAN POPULATION. [*S.l.*: *S.n.*]. Disponível em: <[www.scielo.br/jaos](http://www.scielo.br/jaos)>.



LEÓN-RUBIO, Carmen *et al.* Association between dental agenesis and delay in dental development: a preliminary study in a Spanish paediatric population in relation with Dental Anomaly Pattern (DAP). *BMC Oral Health*, v. 22, n. 1, 1 dez. 2022.

LESOT, H.; BROOK, A. H. Epithelial histogenesis during tooth development. *Archives of Oral Biology*, v. 54, n. SUPPL. 1, dez. 2009.

LI, Ruimin *et al.* WNT6 promotes the migration and differentiation of human dental pulp cells partly through c-Jun N-terminal kinase signaling pathway. *Journal of Endodontics*, v. 40, n. 7, p. 943–948, 2014.

LIANG, Jiaqi *et al.* WNT signaling in cancer: molecular mechanisms and potential therapies. *Molecular Biomedicine* Springer Nature, , 1 dez. 2025.

LU, Xi *et al.* Advances of Wnt signalling pathway in dental development and potential clinical application. *Organogenesis* Taylor and Francis Inc., , 2 out. 2019.

MADALENA, Isabela Ribeiro *et al.* Investigating the association between dental age and polymorphisms in genes encoding estrogen receptors. *Journal of Applied Oral Science*, v. 31, 2023.

MADALENA, Isabela Ribeiro *et al.* Association of PTH and vitamin D-related genes with dental development in Brazilian children: a cross-sectional study. *Brazilian Oral Research*, v. 39, 2025.

MANJUNATHA, B. S.; SONI, NishitK. Estimation of age from development and eruption of teeth. *Journal of Forensic Dental Sciences*, v. 6, n. 2, p. 73, 2014.

MEADE, Maurice J.; DREYER, Craig W. Tooth agenesis: An overview of diagnosis, aetiology and management. *Japanese Dental Science Review* Elsevier Ltd, , 1 dez. 2023.

MIKASA, Yusuke *et al.* Breastfeeding and early tooth eruption as predictors of

dental caries occurrence throughout childhood. *Scientific Reports*, v. 15, n. 1, 1 dez. 2025.

MILLAR, David S. *et al.* Characterisation of a functional intronic polymorphism in the human growth hormone (GH1) gene. [*S.l.: S.n.*].

MOCA, Abel Emanuel *et al.* The influence of age on the development of dental caries in children. A radiographic study. *Journal of Clinical Medicine*, v. 10, n. 8, 2 abr. 2021.

MOSTOWSKA, Adrianna *et al.* Genotype and haplotype analysis of WNT genes in non-syndromic cleft lip with or without cleft palate. *European Journal of Oral Sciences*, v. 120, n. 1, p. 1–8, fev. 2012.

NADIRI, A. *et al.* Immunolocalization of BMP-2/-4, FGF-4, and WNT10b in the Developing Mouse First Lower Molar. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, v. 52, n. 1, p. 103–112, 2004.

NEMOTO, E. *et al.* Wnt3a signaling induces murine dental follicle cells to differentiate into cementoblastic/osteoblastic cells via an osterix-dependent pathway. *Journal of Periodontal Research*, v. 51, n. 2, p. 164–174, 1 abr. 2016.

NIEMINEN, Pekka *et al.* A graphical WWW-database on gene expression in tooth. *European Journal of Oral Sciences*, v. 106, n. 1 SUPPL., p. 7–11, 1998.

Nolla, C.M. (1960) The development of permanent teeth. *Journal of Dentistry for Children*, 27, 254-266. - References - Scientific Research Publishing. Disponível em: <<https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=869974>>. Acesso em: 21 jul. 2025.

NOVACESCU, Dorin *et al.* The Morphogenesis, Pathogenesis, and Molecular Regulation of Human Tooth Development—A Histological Review. *International Journal of Molecular Sciences* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1

jul. 2025.

PAN, Yuhua *et al.* A novel *phex* gene variant causes non-syndromic tooth agenesis. *BMC Oral Health*, v. 25, n. 1, 1 dez. 2025.

PINHO, Teresa *et al.* Developmental absence of maxillary lateral incisors in the Portuguese population. *European Journal of Orthodontics*, v. 27, n. 5, p. 443–449, out. 2005.

RAJU, Resmi *et al.* Profiles of Wnt pathway gene expression during tooth morphogenesis. *Frontiers in Physiology*, v. 14, 2023.

RATANASEREEPRASERT, Nutthakarn *et al.* AXIN2 variants, tooth agenesis, and cancer risk: a systematic review. *BMC Oral Health* BioMed Central Ltd, , 1 dez. 2025.

RAVI, V. *et al.* Advances in tooth agenesis and tooth regeneration. *Regenerative Therapy* Japanese Society of Regenerative Medicine, , 1 mar. 2023.

RIBEIRO, Maryllia Ranna Martins Lustosa *et al.* O USO DA ODONTOLOGIA NA DETERMINAÇÃO DA IDADE CRONOLÓGICA. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 11, n. 6, p. 302–314, 3 jun. 2025.

SARKAR, Lena; SHARPE, Paul T. Expression of Wnt signalling pathway genes during tooth development. [*S.l.*: *S.n.*].

SATAM, Heena *et al.* Next-Generation Sequencing Technology: Current Trends and Advancements. *Biology* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 jul. 2023.

SCHEIWILLER, Maya; OESCHGER, Elias S.; GKANTIDIS, Nikolaos. Third molar agenesis in modern humans with and without agenesis of other teeth. *PeerJ*, v. 8, 17 nov. 2020.

SCHULZE, Sabrina *et al.* Electronic version: 1984-5685 RSBO. [S.l.: S.n.].

SOUZA-SILVA, Bianca Núbia *et al.* Non-syndromic tooth agenesis patterns and their association with other dental anomalies: A retrospective study. *Archives of Oral Biology*, v. 96, p. 26–32, 1 dez. 2018.

SUOMALAINEN, Marika; THESLEFF, Irma. Patterns of Wnt pathway activity in the mouse incisor indicate absence of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in the epithelial stem cells. *Developmental Dynamics*, v. 239, n. 1, p. 364–372, jan. 2010.

TAMURA, Masato; NEMOTO, Eiji. Role of the Wnt signaling molecules in the tooth. *Japanese Dental Science Review* Elsevier Ltd, , 1 nov. 2016.

THESLEFF, Irma. Genetic basis of tooth development and dental defects. *Acta Odontologica Scandinavica*, v. 58, n. 5, p. 191–194, 2000.

TUOVINEN, Eveliina; EKHOLM, Marja; VENTÄ, Irja. Is the third molar erupting at a younger age than before? *Acta Odontologica Scandinavica*, v. 80, n. 3, p. 203–209, 2022.

VIEIRA, A. R. *et al.* Candidate Gene Studies in Hypodontia Suggest Role for FGF3. *European archives of paediatric dentistry: official journal of the European Academy of Paediatric Dentistry*, v. 14, n. 6, p. 10.1007/s40368-013-0010–2, 1 dez. 2013.

VIEIRA, Correia Andrade *et al.* Análise radiográfica para estimativa de idade utilizando o método demirjian em uma população do nordeste do brasil. *Rev. Bras. Odontol. Leg. RBOL*, p. 32–40, 2016.

VILA-BLANCO, Nicolás *et al.* A systematic overview of dental methods for age assessment in living individuals: from traditional to artificial intelligence-based approaches. *International Journal of Legal Medicine* Springer Science and Business

Media Deutschland GmbH, , 1 jul. 2023.

WANG, Bingmei *et al.* Expression patterns of WNT/ $\beta$ -CATENIN signaling molecules during human tooth development. *Journal of Molecular Histology*, v. 45, n. 5, p. 487–496, 1 out. 2014.

watermark-pdf. [S.d.].

XUE, Chen *et al.* Wnt signaling pathways in biology and disease: mechanisms and therapeutic advances. *Signal Transduction and Targeted Therapy* Springer Nature, , 1 dez. 2025.

YAN-VERGNES, Wei *et al.* Asynchronous dentofacial development and dental crowding: a cross-sectional study in a contemporary sample of children in France. [S.l.: S.n.]. Disponível em: <<http://www.osirix-viewer.com/>>.

YU, Miao *et al.* Genetic analysis: Wnt and other pathways in nonsyndromic tooth agenesis. *Oral Diseases* Blackwell Publishing Ltd, , 1 abr. 2019.

YUAN, Guohua *et al.* The non-canonical BMP and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathways orchestrate early tooth development. *Development (Cambridge)*, v. 142, n. 1, p. 128–139, 1 jan. 2015.

ZHUO, Dai *et al.* A novel mutation in the WNT6 gene of congenital tooth agenesis. v. 31, n. 8, 2023.

## **APÊDICE A - METODOLOGIA**

### **Ética e descrição da amostra**

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UNIFAL/MG (Protocolo nº 85886724.8.0000.5142) e foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsínquia.

Os pais ou responsáveis legais de todos os participantes foram plenamente informados sobre os objetivos, procedimentos e possíveis implicações do estudo. Aqueles que concordaram em participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, autorizando a inclusão de seus filhos. Crianças e adolescentes, informados de maneira adequada à sua idade, deram seu consentimento assinando o termo correspondente para confirmar sua participação voluntária.

### **Desenho do estudo**

Este é um estudo transversal desenhado em novembro de 2024, seguindo as diretrizes STREGA (Strengthening the Reporting of Genetic Association Studies), destinada para pesquisas envolvendo genética.

### **Contexto e participantes**

Os pacientes em tratamento ortodôntico, de ambos os sexos, com idades entre 5 e 16 anos, sem relação biológica entre si, foram recrutados na Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Alfenas e em clínicas locais entre 1º de março e 15 de julho de 2025. Os critérios de exclusão incluíram condições médicas não controladas, fenda palatina, ausência de dentes anteriores ou posteriores devido a cáries ou doença periodontal, histórico de traumatismo facial ou tratamento ortodôntico prévio.

### **Avaliação das radiografias panorâmicas**

O desenvolvimento dentário foi avaliado utilizando três métodos. O método Nolla avalia a mineralização dentária numa escala de 0 (ausência de criptas dentárias) a 10 (raiz totalmente formada com ápice fechado). O método Demirjian classifica os

dentes em estágios de desenvolvimento de A a H, desde a ausência de calcificação (A) até à formação completa da raiz com fechamento do ápice (H). O método Cameriere envolve a medição das dimensões verticais e horizontais dos dentes permanentes mandibulares com ápices abertos. Para todos os métodos, foram analisados os dentes do lado esquerdo da mandíbula; se houvesse agenesia, o dente contralateral era avaliado.

Um único examinador avaliou todas as radiografias panorâmicas. Para garantir a confiabilidade, foi realizada uma calibração preliminar para cada método usando 17 radiografias, avaliadas duas vezes com um intervalo de duas semanas. A calibração intra-examinador, calculada por meio do coeficiente Kappa, foi superior a 0,80 para todos os métodos.

### **Extração do DNA genômico**

Amostras de células bucais foram coletadas de cada participante para análise de DNA. Após enxágue com 5 mL de solução salina, as amostras foram transferidas para tubos Falcon e armazenadas a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  até a extração do DNA. O DNA foi extraído das amostras de saliva entre 8 de setembro e 9 de outubro de 2025, seguindo o protocolo descrito por Kuchler et al. (2012).

A concentração e a pureza do ADN foram medidas utilizando um espectrofotômetro NanoDrop 1000 (Thermo Scientific, Wilmington, DE, EUA). A genotipagem de SNP foi realizada de 26 de novembro a 18 de dezembro de 2025, utilizando PCR em tempo real (qPCR) com um termociclador Mastercycler® e realplex-S (Eppendorf AG, Hamburgo, Alemanha) e tecnologia TaqMan. O protocolo de PCR incluiu uma desnaturação inicial a  $95\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 30 segundos, seguida por 40 ciclos de desnaturação a  $92\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 5 segundos e annealing/extensão a  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 20 segundos.

Cada reação foi realizada num volume final de  $3,125\text{ }\mu\text{L}$ , consistindo em  $1,5\text{ }\mu\text{L}$  de Master Mix,  $0,125\text{ }\mu\text{M}$  de sonda TaqMan,  $4\text{ ng}$  de ADN genômico e água sem nuclease. Os ensaios e reagentes foram fornecidos pela Applied Biosystems (Foster City, CA, EUA). Cada placa de 96 poços incluía um controlo sem molde (NTC). Para garantir a precisão, 10% das amostras foram selecionadas aleatoriamente para

repetição da análise, com uma taxa de concordância de 99%.

Três SNPs nos genes WNT6, WNT3 e WNT3A foram selecionados para análise. Mais detalhes sobre esses SNPs são fornecidos na Tabela 1.



## APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO -

### TCLE

#### - Responsável Legal -

Dados de Identificação da Pesquisa

**Título da pesquisa:** AVALIAÇÃO DOS FATORES BIOLÓGICOS E GENÉTICOS RELACIONADOS A IDADE DENTÁRIA, FENÓTIPOS MORFOLÓGICOS CRÂNIO-DENTO-FACIAIS E MALOCLUSÕES EM UMA POPULAÇÃO BRASILEIRA

**Pesquisador(a) responsável:** Prof<sup>fa</sup> Dr<sup>a</sup> Daniela Silva Barroso de Oliveira, docente da disciplina de Odontopediatria da Faculdade de Odontologia - UNIFAL.

**Pesquisador(es) participante(s):** Caio Luiz Bitencourt Reis e Luciano Aparecido de Almeida Júnior, docentes da disciplina de Ortodontia da Unifal-MG; Alissa Tamara Silva e Gustavo Henrique Marçal Reis, mestrandos do Programa de Pós-graduação em Ciências Odontológicas da UNIFAL; Fernanda Rafaelly de Oliveira Pedreira, docente do Instituto Marcelo Pedreira e Erika Calvano Kuchler, docente da Universidade de Bonn – Alemanha.

Nome do responsável legal: \_\_\_\_\_

Olá, seu filho (a) está sendo convidado (a) a participar, como voluntário (a) \_\_\_\_\_, da pesquisa AVALIAÇÃO DOS FATORES BIOLÓGICOS E GENÉTICOS RELACIONADOS A IDADE DENTÁRIA, FENÓTIPOS MORFOLÓGICOS CRÂNIO-DENTO-FACIAIS E MALOCLUSÕES EM UMA POPULAÇÃO BRASILEIRA.

Leia cuidadosamente o que segue e me pergunte sobre qualquer dúvida que você tiver. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, e no caso de aceitar assinie ao final deste documento, que consta em duas vias. Uma via pertence a você e a outra ao pesquisador(a) responsável. Sua participação não é obrigatória, e, a qualquer momento, você poderá desistir de participar/autorizar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador(a) ou com a instituição, em caso de recusa você não sofrerá nenhuma penalidade.

Ao ler os itens abaixo, você deve declarar, ao final desse documento, se foi suficientemente esclarecido(a) sobre as etapas da pesquisa.

Esta pesquisa tem por objetivo: avaliar os fatores biológicos e genéticos influenciadores na idade dentária, fenótipos morfológicos crânio-dento-faciais e maloclusões em crianças e adolescentes, entre 7 a 16 anos, da cidade de Alfenas-MG.

1. A participação nesta pesquisa consistirá em:

Realização de um Exame clínico da boca de seu filho, realizado no intervalo dos atendimentos no Instituto Marcelo Pedreira, utilizando espelho clínico e sonda exploratória para diagnosticar possíveis alterações na cavidade bucal. Durante exame clínico também será coletada uma amostra de saliva, como fonte do DNA. Assim será solicitado que a criança realize o bochecho com 5 ml de soro fisiológico durante 1 minuto. Além disso, será avaliada toda documentação pré-ortodôntica que seu filho já realizou para iniciar o tratamento ortodôntico.

2. A realização da pesquisa poderá trazer alguns riscos e desconfortos aos voluntários. Para os responsáveis, pode ser cansativo preencher a documentação necessária. Para as crianças poderá ocorrer um desconforto durante o exame clínico, mas esse procedimento não causa nenhuma dor ou prejuízo à criança e não necessita de anestesia local. Também não será realizado nenhum tratamento. Durante o bochecho da solução fisiológica, o participante poderá relatar enjoo, que pode ser diminuído com a utilização de gelo. Para evitar constrangimentos das crianças, todos os procedimentos serão realizados em locais tranquilos e afastados dos demais pacientes da clínica e o paciente pode ficar sozinho para coletar a saliva no tubo, se preferir.

3. Ao participar dessa pesquisa, contribuirá com a melhora da qualidade de vida e irá auxiliar na disseminação de informações a respeito do tema estudado.

4. A participação nessa pesquisa terá a duração de 10 a 20 minutos e será realizada uma única vez.

5. A participação nessa pesquisa não envolverá despesas, sendo os questionários, a avaliação bucal e a solução de soro fisiológico utilizada para bochecho, totalmente gratuitos. Vocês poderão deixar de participar ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e não sofrerão qualquer prejuízo.

6. Você foi informado(a) e está ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, pela sua participação.

7. Caso ocorra algum dano, previsto ou não, decorrente da participação neste estudo, terá direito à assistência integral e imediata, de forma gratuita pelo pesquisador responsável, pelo tempo que for necessário; e terá o direito a buscar indenização.

8. Será assegurada a privacidade, ou seja, o nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa, de qualquer forma, identificar o participante, será mantido em sigilo. Caso você deseje, poderá ter livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo o que você queira saber antes, durante e depois da participação.

9. Você foi informado(a) que os dados coletados serão utilizados, única e exclusivamente, para fins desta pesquisa, e que os resultados da pesquisa, poderão ser publicados/divulgados através de trabalhos acadêmicos ou artigos científicos por profissionais da área.

10. Conforme o item III.2, inciso (i) da Resolução CNS 466/2012 e o Artigo 3º, inciso IX, da Resolução CNS 510/2016, é compromisso de todas as pessoas envolvidas na pesquisa de não criar, manter ou ampliar as situações de risco ou vulnerabilidade para os indivíduos e coletividades, nem acentuar o estigma, o preconceito ou a discriminação. Sendo assim, considerando que a pesquisa precisará coleta de material biológico para fins explicitados neste TAE, e que esse material seja posteriormente deverá ser armazenado no Laboratório da Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL/MG. Além disso, também necessitará de exame clínico intrabucal e divulgação de imagens e vídeos para a presente pesquisa. Torna-se necessário a

autorização. Sendo assim:

**AUTORIZO ( )** a coleta de material biológico para fins explicitados neste TAE, e que esse material seja posteriormente armazenado no Laboratório da Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL/MG. Além disso, autorizo o exame clínico intrabucal, a divulgação de imagens e vídeos para a presente pesquisa.

**NÃO AUTORIZO ( )** a coleta de material biológico para fins explicitados neste TAE, e que esse material seja posteriormente armazenado no Laboratório da Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL/MG. Além disso, autorizo o exame clínico intrabucal, a divulgação de imagens e vídeos para a presente pesquisa.

11. Você poderá consultar a pesquisadora Prof.<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Daniela Silva Barroso de Oliveira no seguinte e-mail [daniela.oliveira@unifal-mg.edu.br](mailto:daniela.oliveira@unifal-mg.edu.br) ou telefone (35) 991378737 e/ou o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alfenas (CEP/UNIFAL-MG\*), com endereço na Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700, Centro, Cep - 37130-000, Fone: (35) 3701 9153, e e-mail: [comite.etica@unifal-mg.edu.br](mailto:comite.etica@unifal-mg.edu.br) sempre que entender necessário obter informações ou esclarecimentos sobre o projeto de pesquisa e sua participação.

*\*O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alfenas (CEP/UNIFAL-MG) é um colegiado composto por membros de várias áreas do conhecimento científico da UNIFAL-MG e membros da nossa comunidade, com o dever de defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento científico dentro de padrões éticos.*

Eu, \_\_\_\_\_, declaro ter sido informado (a) e concordo em autorizar a participação do (a), \_\_\_\_\_, como voluntário(a), do projeto de pesquisa acima descrito.

Alfenas, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_\_

.....  
Assinatura do(a) responsável legal pelo participante da pesquisa

.....  
Assinatura do(a) pesquisador(a) responsável / pesquisador(a) participante

## APÊNDICE C - TERMO DE ASSENTIMENTO ESCLARECIDO – TAE

Dados de Identificação

**Título da pesquisa:** AVALIAÇÃO DOS FATORES BIOLÓGICOS E GENÉTICOS RELACIONADOS A IDADE DENTÁRIA, FENÓTIPOS MORFOLÓGICOS CRÂNIO-DENTO-FACIAIS E MALOCLUSÕES EM UMA POPULAÇÃO BRASILEIRA

**Pesquisador(a) responsável:** Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Daniela Silva Barroso de Oliveira, docente da disciplina de Odontopediatria da Faculdade de Odontologia - UNIFAL.

Pesquisador(es) participante(s): Caio Luiz Bitencourt Reis e Luciano Aparecido de Almeida Júnior, docentes da disciplina de Ortodontia da Unifal-MG; Alissa Tamara Silva e Gustavo Henrique Marçal Reis, mestrandos do Programa de Pós-graduação em Ciências Odontológicas da UNIFAL; Fernanda Rafaelly de Oliveira Pedreira, docente do Instituto Marcelo Pedreira e Erika Calvano Kuchler, docente da Universidade de Bonn – Alemanha.

Nome do participante: \_\_\_\_\_

Olá, querido amigo!

Sabia que você pode contribuir muito para nos ajudar a resolver um problema? Você ficou curioso? Podemos então, lermos juntos esse convite para que você entenda em como pode nos ajudar?



Então vamos lá!!!

Você está sendo convidado para participar de uma pesquisa chamada “FENÓTIPOS DE DESENVOLVIMENTO DO COMPLEXO CRANIOFACIAL, DOENÇAS BUCAIS CRÔNICAS E POLIMORFISMOS GENÉTICOS – UM ESTUDO EM UMA POPULAÇÃO BRASILEIRA”, de responsabilidade da Profa. Daniela Silva Barroso de Oliveira da Faculdade de Odontologia da Unifal. O objetivo da pesquisa é avaliar a associação entre o crescimento facial, nascimento dos dentes, alterações na posição dos dentes e tipos de mordida passadas de pai para filho de crianças brasileiras. Os resultados deste trabalho poderão ser divulgados em jornais científicos, revistas e/ou congressos no país e no exterior. Os dados adquiridos na pesquisa serão utilizados somente para a divulgação científica e o projeto é importante para conhecermos o que pode modificar o crescimento da face, o desenvolvimento dos dentes permanentes, a relação entre os dentes e o osso, tipos de mordida e como as características hereditárias são de suma importância para o equilíbrio do desenvolvimento infantil e execução de boas práticas odontológicas rotineiras.

Você continuará o seu tratamento normalmente aqui no Instituto Marcelo Pedreira participando ou não dessa pesquisa. Todos os dados adquiridos serão armazenados em computador, com acesso apenas pelos responsáveis pela pesquisa. Ao final, todo material será mantido em arquivo por 5 anos e depois deletados, conforme Resolução 466/12 e orientações do CEP/CONEP. Você tem total liberdade de recusar o seu envolvimento a qualquer momento sem nenhuma penalização ou prejuízo. Será mantido sigilo quanto a sua identidade na divulgação e publicação dos

dados da pesquisa. A pesquisa poderá ser interrompida após análise e manifestação, por parte do Comitê de Ética da Unifal, caso eles percebam que você está sendo prejudicado.

Você entendeu até aqui? Há alguma pergunta que gostaria de fazer?



Se aceitar participar desse projeto, você autoriza a avaliação das radiografias que você fez para realizar seu tratamento ortodôntico e a utilização dos dados que foram anotados na sua ficha pelo seu dentista. Por eles iremos identificar diferenças no desenvolvimento dentário, no desenvolvimento dos ossos da face e nos tipos de mordida. Nenhum tratamento será realizado, apenas avaliação. Além disso precisaremos de um pouco da sua saliva. Será necessário que você realize um bochecho com soro fisiológico durante 1 minuto e depois dispense em um tudo, o qual será armazenado, para posterior análise.



Durante a coleta de saliva, o bochecho com soro fisiológico pode te deixar um com um leve enjoo; caso isso ocorra, um copo de água gelada será oferecido até a limitação da sensação. Faremos o possível para minimizar qualquer incômodo ou desconforto durante as suas avaliações. Para evitar que seus dados sejam reconhecidos, nós faremos a sua identificação por códigos. Seu nome será protegido, assim ninguém irá saber da sua história odontológica.

Pela sua participação no estudo, você não receberá nenhum pagamento e não terá nenhum custo aos seus responsáveis. Porém, isso não o impede de comunicar aos responsáveis, legal e pela pesquisa, caso você ache que as avaliações estão te causando algum dano. Pela sua participação no estudo, benefícios serão obtidos uma vez que você aprenderá sobre saúde bucal e ajudará no descobrimento de mecanismos envolvidos no crescimento e desenvolvimento infantil.

Você pode parar de participar do estudo a qualquer momento, pedir que uma determinada atividade não seja realizada ou que o estudo seja interrompido a qualquer tempo, sem nenhum tipo de prejuízo. Sinta-se à vontade para solicitar, a qualquer momento as explicações que precisar. Vocês têm a liberdade de entrar em contato com a pesquisadora Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Daniela Silva Barroso de Oliveira no seguinte e-mail [daniela.oliveira@unifal-mg.edu.br](mailto:daniela.oliveira@unifal-mg.edu.br) ou pelo telefone (35)991378737 e/ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alfenas (CEP/UNIFAL-MG\*), com endereço na Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700, Centro, Cep - 37130-000, Fone: (35) 3701 9153, no e-mail: [comite.etica@unifal-mg.edu.br](mailto:comite.etica@unifal-mg.edu.br) sempre que entender necessário obter informações ou esclarecimentos sobre o projeto de pesquisa e sua participação.

Caso decida-se por não participar, nenhuma penalidade será imposta.

Você entendeu até aqui? Há alguma pergunta que gostaria de fazer?



Posso contar com sua participação?



Então vamos assinar esse convite com uma letra bem bonita?

\_\_\_\_\_  
Escreva seu nome aqui!  
CPF: \_\_\_\_\_  
RG: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Daniela Silva Barroso de  
Oliveira  
Cirurgiã-dentista  
CRO MG – 25.535

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alfenas (CEP/UNIFAL-MG) é um colegiado composto por membros de várias áreas do conhecimento científico da UNIFAL-MG e membros da nossa comunidade, com o dever de defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento científico dentro de padrões éticos.



## ANEXO A – PARECER CONSUBSTNCIADO DO CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
ALFENAS - UNIFAL



### PARECER CONSUBSTNCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DOS FATORES BIOLÓGICOS E GENÉTICOS RELACIONADOS A IDADE DENTÁRIA, FENÓTIPOS MORFOLÓGICOS CRÂNIO-DENTO-FACIAIS E MALOCCLUSÕES EM UMA POPULAÇÃO BRASILEIRA

**Pesquisador:** Daniela Silva Barroso de Oliveira

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 85886724.8.0000.5142

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS - UNIFAL-MG

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 8.065.042

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo epidemiológico, observacional, transversal e retrospectivo que utilizará a documentação ortodôntica inicial e avaliação clínica de crianças com idade entre 7 a 16 anos, ambos os sexos, em tratamento nos cursos de especialização em Ortopedia Funcional dos Maxilares e Ortodontia do Instituto Marcelo Pedreira, localizado na cidade de Alfenas - MG. Os dados serão coletados dos prontuários dos pacientes e radiografias panorâmicas, cefalométricas e modelos de estudo que fazem da documentação ortodôntica para início de tratamento. A idade dentária será obtida por meio dos métodos propostos por Nolla (1960), Demirjian et al. (1973), Cameriere et al. (2006) e Hoffman et al., (2017) em radiografias panorâmicas digitais. Radiografias panorâmicas e cefalométricas serão utilizadas para análise da idade dentária, das variações morfológicas da sela túrquica e no seio frontal e morfométricas relacionadas ao côndilo mandibular, ângulo e base da mandíbula e sua relação com discrepâncias esqueléticas (maloclusões) obtidas por meio das medidas cefalométricas lineares e angulares. Serão realizadas análises de qualidade óssea observando-se a espessura e espaçamento, densidade da conectividade e momentos de inércia do trabeculado, além da massa óssea e dimensão fractal. As medidas serão realizadas com o auxílio do software ImageJ. Coleta de saliva para obtenção de DNA genômico para expressão gênica será realizada. O DNA será extraído e

**Endereço:** Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700 - Sala O 314 E  
**Bairro:** centro **CEP:** 37.130-001  
**UF:** MG **Município:** ALFENAS  
**Telefone:** (35)3701-9153 **Fax:** (35)3701-9153 **E-mail:** comite.etica@unifal-mg.edu.br

Continuação do Parecer: 8.055.042

quantificado para a realização de genotipagem por PCR em tempo real, pelo método Taqman. Serão analisados polimorfismos (SNPs) de genes com influência potencial no crescimento e desenvolvimento crânio-dento-facial. O processamento do DNA e genotipagem por PCR em tempo real serão realizados no Laboratório de Genética Humana do Instituto de Ciências da Natureza da Unifal-MG.

#### Objetivo da Pesquisa:

O objetivo deste estudo será avaliar os fatores biológicos e genéticos influenciadores na idade dentária, fenótipos morfológicos crânio-dento-faciais e maloclusões em crianças e adolescentes brasileiros, entre 7 a 16 anos, ambos os gêneros, submetidas a tratamento ortopédico e ortodôntico, atendidas no Instituto Marcelo Pedreira, da cidade de Alfenas - MG.

#### Análise do CEP:

1. claro e bem definido;
2. coerente com a propositura geral do projeto;
3. exequível (considerando tempo, recursos e método).

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

##### Riscos:

Em relação aos aspectos éticos que envolvem a obtenção de dados de exames radiográficos e prontuários, os pacientes serão orientados e esclarecidos sobre seu direito de não consentir com a realização da pesquisa, bem como ao sigilo e confidencialidade dos dados utilizados. Serão também informados sobre a possibilidade de recusa e desistência de sua participação na pesquisa a qualquer momento, sem que isso acarrete em prejuízos no curso do seu tratamento. Os dados não serão utilizados para a identificação do paciente e não serão armazenados em bancos. Será assegurado ao paciente que não serão realizadas cópias e não ocorrerão danos aos exames e aos prontuários. O principal risco ou desconforto para o paciente nesta pesquisa está relacionado a coleta de saliva. Durante o bochecho com solução fisiológica, o participante poderá relatar enjoo, que será minimizado com a utilização de gelo. Os pacientes e responsáveis serão convidados a se dirigirem a uma sala anexa onde serão esclarecidos, com privacidade, e convidados a participarem da pesquisa. Serão orientados com relação aos

Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700 - Sala O 314 E  
Bairro: centro CEP: 37.130-001  
UF: MG Município: ALFENAS  
Telefone: (35)3701-9153 Fax: (35)3701-9153 E-mail: comite.edca@unifal-mg.edu.br



Continuação do Parecer: 8.085.042

possíveis desconfortos com relação à coleta de saliva, os quais podem se manifestar sob a forma de estresse, vergonha, constrangimento e quebra de privacidade para cuspir a saliva no tubo Falcon, fatores que ainda podem ser agravados pela presença do pesquisador. Tais condições serão minimizadas pelo esclarecimento minucioso em ambiente reservado das dúvidas do paciente e com relação a importância dos objetivos do estudo. Também serão observados e respeitados os sinais verbais e não verbais de resistência e desconforto do paciente e a orientação da possibilidade de desistência em qualquer momento. Permanecendo o desconforto, o paciente poderá permanecer sozinho com o acompanhante para coletar a saliva no tubo Falcon. Ainda com relação à coleta, os pacientes serão esclarecidos sobre a ausência de risco de contaminação e infecção, que serão eliminados pela utilização de equipamentos de proteção individual pelo pesquisador. Serão informados sobre a proteção, sigilo e confidencialidade com relação aos seus dados biológicos, ao não armazenamento para formação de banco de material biológico e o descarte adequado da saliva após a realização da genotipagem. Para evitar a identificação dos dados do paciente, os dados serão caracterizados em códigos.

#### Análise do CEP:

1. Os riscos de execução do projeto são bem avaliados, realmente necessários e estão bem descritos no projeto;
2. Os benefícios oriundos da execução do projeto justificam os riscos corridos;
3. Para cada risco descrito, o pesquisador apresentou uma cometa ação minimizadora/cometiva desse risco.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

##### Análise do CEP:

1. Metodologia da pesquisa: adequada aos objetivos do projeto, atualizada;
2. Referencial teórico da pesquisa: atualizado e suficiente para aquilo que se propõe;
3. Cronograma de execução da pesquisa: coerente com os objetivos propostos e adequado ao

Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700 - Sala O 314 E  
Bairro: centro CEP: 37.130-001  
UF: MG Município: ALFENAS  
Telefone: (35)3701-9153 Fax: (35)3701-9153 E-mail: [comite.edica@unifal-mg.edu.br](mailto:comite.edica@unifal-mg.edu.br)

Continuação do Parecer: 8.065.042

tempo de tramitação do projeto;

4. Orçamento: presente e adequado;

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE): Não se aplica
2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Responsável Legal (TCLE): Presente e adequado
3. Termo de Assentimento Esclarecido (TAE): Presente e adequado
4. Termo de Compromisso para Utilização de Dados e Prontuários (TCUD): Presente e adequado
5. Termo de Anuência Institucional (TAI): Presente e adequado
6. Declaração de compromisso do pesquisador responsável: Presente e adequado
7. Folha de rosto: Presente e adequado
8. Projeto de pesquisa completo e detalhado: Presente e adequado
9. Termo de Solicitação de Dispensa de TCLE (quando necessário): não se aplica

**Recomendações:**

Não há recomendações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Recomendação de aprovação do projeto.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Após análise, a coordenação emite parecer ad referendum.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2581387_E1.pdf	24/11/2025 19:53:28		Aceito
Outros	TCUD_FO.pdf	24/11/2025 19:52:18	Daniela Silva Barroso de Oliveira	Aceito
Outros	TCUD_Marden.pdf	24/11/2025 19:51:57	Daniela Silva Barroso de Oliveira	Aceito

Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700 - Sala O 314 E

Bairro: centro CEP: 37.130-001

UF: MG Município: ALFENAS

Telefone: (35)3701-9153 Fax: (35)3701-9153 E-mail: comite.etica@unifal-mg.edu.br

Continuação do Parecer: 8.065.042

Outros	TCUD_MarceloPedreira.pdf	24/11/2025 19:51:39	Daniela Silva Barroso de Oliveira	Aceito
Outros	Carta_instituicao_coparticipante_FO.pdf	24/11/2025 19:49:29	Daniela Silva Barroso de Oliveira	Aceito
Outros	Carta_instituicao_coparticipante_Marden.pdf	24/11/2025 19:48:32	Daniela Silva Barroso de Oliveira	Aceito
Outros	Carta_instituicao_coparticipante_MarceloPedreira.pdf	24/11/2025 19:47:10	Daniela Silva Barroso de Oliveira	Aceito
Outros	TAI_FO.pdf	24/11/2025 19:32:20	Daniela Silva Barroso de Oliveira	Aceito
Outros	TAI_Marden.pdf	24/11/2025 19:31:55	Daniela Silva Barroso de Oliveira	Aceito
Outros	TAI_Atualizado_Marcelo_Pedreira.pdf	24/11/2025 19:31:24	Daniela Silva Barroso de Oliveira	Aceito
Outros	TAI_Prof_Mauricio.pdf	24/11/2025 19:30:27	Daniela Silva Barroso de Oliveira	Aceito
Outros	DeclaracaoCompromisso.pdf	24/11/2025 19:27:33	Daniela Silva Barroso de Oliveira	Aceito
Outros	Carta_Resposta_Pendencia_CEP_UNIFAL.docx	24/11/2025 19:25:42	Daniela Silva Barroso de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_consentimento_TCLE.docx	24/11/2025 19:24:41	Daniela Silva Barroso de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_assentimento_TAE.docx	24/11/2025 19:24:16	Daniela Silva Barroso de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa_Comite_Emenda.docx	24/11/2025 19:21:57	Daniela Silva Barroso de Oliveira	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	21/01/2025 23:18:46	Daniela Silva Barroso de Oliveira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700 - Sala O 314 E  
Bairro: centro CEP: 37.130-001  
UF: MG Município: ALFENAS  
Telefone: (35)3701-9153 Fax: (35)3701-9153 E-mail: comite.etica@unifal-mg.edu.br

Continuação do Parecer: 8.065.042

ALFENAS, 16 de Dezembro de 2025

---

Assinado por:  
Ana Cláudia Mesquita Garcia  
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700 - Sala O 314 E  
Bairro: centro CEP: 37.130-001  
UF: MG Município: ALFENAS  
Telefone: (35)3701-9153 Fax: (35)3701-9153 E-mail: comite.edca@unifal-mg.edu.br

# ANEXO B – NORMAS DA REVISTA: ORTHODONTICS & CRANIOFACIAL RESEARCH

13/01/2026, 14:50

Pesquisa em Ortodontia e Craniofacial

Advertisement



ORTHODONTICS  
& CRANIOFACIAL RESEARCH

## Diretrizes para autores

Tomamos conhecimento de que uma entidade chamada "Gavin Publishers" lançou um periódico de acesso aberto com o nome de "Journal of Orthodontics and Craniofacial Research". Ressaltamos que esta publicação não possui qualquer ligação com o periódico de propriedade da Wiley (ISSN 1601-6343).

No entanto, a Gavin Publishers está ativamente tentando atrair colaboradores da Wiley para que submetam material à sua revista. Autores e colaboradores devem ter cuidado e submeter artigos somente à revista *Orthodontics & Craniofacial Research* da Wiley, disponível em <https://wiley.atyponrex.com/journal/OCR>. Autores que submeterem manuscritos a sites fora do fluxo de trabalho oficial de submissão da Wiley provavelmente perderão tanto o dinheiro investido quanto o manuscrito, que, conseqüentemente, não poderá ser publicado na revista oficial da Wiley.

Consulte também o site Think Check Submit em <https://thinkchecksubmit.org/> para obter informações adicionais sobre como submeter artigos a um periódico adequado para sua pesquisa.

Os editores e a editora da Wiley também gostariam de receber exemplos de spam, caso você tenha sido alvo da Gavin Publishers.

### Seções

1. Submissão
2. Objetivos e Escopo
3. Categorias e Requisitos do Manuscrito
4. Preparando a Submissão
5. Políticas Editoriais e Considerações Éticas
6. Licenciamento de Autores
7. Processo de Publicação Após a Aceitação
8. Pós-Publicação
9. Informações de Contato da Equipe Editorial

### 1. SUBMISSÃO

Os autores devem observar que a submissão implica que o conteúdo não foi publicado ou submetido para publicação em outro lugar, exceto como um breve resumo nos anais de uma reunião ou simpósio científico.

Novos artigos devem ser submetidos através do portal de submissão Research Exchange: <https://wiley.atyponrex.com/journal/OCR> . Caso seu manuscrito avance para a fase de revisão, você será direcionado a realizar as revisões através do mesmo portal. Você pode verificar o status da sua submissão a qualquer momento acessando [submission.wiley.com](https://www.wiley.com) e clicando no botão "Minhas Submissões". Para obter ajuda técnica com o sistema de submissão, consulte nossas Perguntas Frequentes ou entre em contato com [submissionhelp@wiley.com](mailto:submissionhelp@wiley.com) .

#### Proteção de dados.

Ao submeter um manuscrito ou ao realizar uma revisão para esta publicação, seu nome, endereço de e-mail, afiliação e outras informações de contato que a publicação possa exigir serão utilizados para as operações regulares da publicação, incluindo, quando necessário, o compartilhamento com a editora (Wiley) e parceiros para produção e publicação. A publicação e a editora reconhecem a importância de proteger as informações pessoais coletadas dos usuários na operação destes serviços e possuem práticas em vigor para garantir que medidas sejam tomadas para manter a segurança, a integridade e a privacidade dos dados pessoais coletados e processados. Você pode saber mais em <https://authorservices.wiley.com/statements/data-protection-policy.html> .

#### Política de pré-impressão

Consulte a política de pré-publicações da Wiley aqui .

Esta revista não aceita artigos previamente publicados em servidores de pré-impressão.

#### Compartilhamento de dados e acessibilidade de dados

A revista *Orthodontics & Craniofacial Research* espera o compartilhamento de dados. Todos os manuscritos aceitos deverão publicar uma declaração de disponibilidade de dados para confirmar a presença ou ausência de dados compartilhados. A revista espera que os autores compartilhem os dados e outros artefatos que sustentam os resultados do artigo, arquivando-os em um repositório público apropriado. Os autores devem incluir uma declaração de acessibilidade aos dados, com um link para o repositório utilizado, para que essa declaração possa ser publicada juntamente com o artigo. Consulte a política de compartilhamento de dados da Wiley, onde você poderá visualizar e selecionar a declaração de disponibilidade de dados adequada para sua submissão. Caso tenha compartilhado dados, esta declaração descreverá como os dados podem ser acessados e incluirá um identificador persistente (por exemplo, um DOI para os dados ou um número de acesso) do repositório onde os dados foram compartilhados. Exemplos de declarações estão disponíveis aqui . Se publicadas, as declarações serão inseridas no cabeçalho do seu manuscrito.

## 2. OBJETIVOS E ÂMBITO DE ALCANCE

A revista *Orthodontics & Craniofacial Research* é publicada para servir aos seus leitores como um fórum internacional para a apresentação e discussão crítica de questões pertinentes ao avanço da especialidade de ortodontia e ao conhecimento baseado em evidências sobre o crescimento e desenvolvimento craniofacial. Este fórum baseia-se em informações cientificamente comprovadas, mas também inclui opiniões minoritárias e divergentes.

O objetivo da revista *Orthodontics & Craniofacial Research* é facilitar a comunicação eficaz entre a comunidade científica e os clínicos. Artigos originais de alta qualidade científica que relatem os



resultados de ensaios clínicos, epidemiologia clínica e novas abordagens terapêuticas ou diagnósticas são bem-vindos. Da mesma forma, aceitamos artigos nas áreas de genética, biologia do desenvolvimento, sindromologia, cirurgia, fonoaudiologia e outras disciplinas biomédicas relacionadas à ortodontia clínica e ao crescimento e desenvolvimento craniofacial normal e anormal. Além de pesquisas originais e básicas, a revista publica Comentários Críticos, Comunicações Breves, Revisões, Cartas e Relatórios de Congressos.

A revista *Orthodontics & Craniofacial Research* é publicada trimestralmente. A revisão dos artigos submetidos será coordenada pelo editor e membros do conselho editorial. É política da revista revisar os manuscritos dentro de 4 a 6 semanas após o recebimento e publicá-los dentro de 3 a 6 meses após a aceitação.

### 3. CATEGORIAS E REQUISITOS DE MANUSCRITOS

#### i. Artigos de pesquisa originais

Artigos de pesquisa originais de alta qualidade científica que relatem os resultados de ensaios clínicos, epidemiologia clínica e novas abordagens terapêuticas ou diagnósticas são adequados para submissão. Da mesma forma, aceitamos artigos nas áreas de genética, biologia do desenvolvimento, sindromologia, cirurgia, fonoaudiologia e outras disciplinas biomédicas relacionadas à ortodontia clínica e ao crescimento e desenvolvimento craniofacial normal e anormal. Somente manuscritos que relatem os resultados de investigações clínicas originais ou clinicamente relevantes são adequados para publicação.

*Limite de palavras:* máximo de 4.000 palavras, excluindo página de título, resumo, referências, legendas das figuras e agradecimentos; incluindo introdução, materiais e métodos, resultados, discussão e conclusões.

*Resumo:* máximo de 250 palavras; deve ser estruturado sob os seguintes subtítulos: Objetivo(s), Materiais e Métodos (incluindo delineamento, local, participantes e principais medidas de resultado, conforme apropriado), Resultados, Conclusão.

*Referências:* Máximo de 40 referências.

*Figuras/Tabelas:* No máximo 6 figuras e/ou tabelas no total.

*Estrutura do texto principal:* O texto principal deve ser estruturado sob os títulos Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusões.

#### ii. Comunicações Breves

Será dada prioridade às comunicações relativas a dados de pesquisa primária. Esta seção permite a publicação de material urgente em até 6 meses após o envio.

*Limite de palavras:* máximo de 2.000 palavras, excluindo referências.

*Resumo:* máximo de 150 palavras.

*Referências:* Máximo de 20 referências.

*Figuras/Tabelas:* No máximo 3 figuras e/ou tabelas no total.

*Estrutura do texto principal:* O texto principal deve ser estruturado sob os títulos Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusões.

### iii. Avaliações

Revisões sistemáticas e meta-análises são preferíveis a revisões narrativas.

*Limite de palavras:* máximo de 5.000 palavras.

*Resumo:* máximo de 250 palavras.

*Referências:* Sem limite.

*Figuras/Tabelas:* No máximo 6 figuras e/ou tabelas no total.

*Estrutura principal do texto:* Os títulos podem ser usados conforme apropriado.

### iv. Cartas ao Editor

Cartas ao Editor são bem-vindas para estimular discussões científicas sobre artigos publicados recentemente. O Editor as encaminhará aos autores. Os comentários dos leitores e as respostas dos autores poderão ser publicados em conjunto posteriormente.

*Limite de palavras:* 1.500 palavras no máximo, excluindo referências.

*Referências:* Máximo de 5 referências.

*Tabelas e figuras:* No máximo 1 figura ou tabela.

### v. Relatórios de Reunião

Os trabalhos de reuniões importantes também podem ser publicados a critério do Editor-Chefe.

**Não aceitamos mais relatórios de casos.**

## 4. PREPARANDO A SUBMISSÃO

### Cartas de apresentação

As cartas de apresentação não são obrigatórias; no entanto, podem ser fornecidas a critério do autor.

### Partes do Manuscrito

O manuscrito deve ser submetido em arquivos separados: página de título; texto principal; figuras.

### Página de título



A página de título deve conter:

- i. Um título curto e informativo contendo as principais palavras-chave. O título não deve conter abreviações (consulte as dicas de SEO da Wiley sobre as melhores práticas );
- ii. Um título abreviado com menos de 40 caracteres;
- iii. Os nomes completos dos autores;
- iv. As afiliações institucionais do autor onde o trabalho foi realizado, com uma nota de rodapé indicando o endereço atual do autor, caso seja diferente do local onde o trabalho foi realizado;
- v. Agradecimentos.

### Autoria

Consulte a política de autoria da revista, na seção [Políticas Editoriais e Considerações Éticas](#), para obter detalhes sobre os requisitos de elegibilidade para inclusão na lista de autores.

### Agradecimentos

As contribuições de qualquer pessoa que não preencha os critérios de autoria devem ser listadas, com a permissão do(a) colaborador(a), na seção de Agradecimentos. O apoio financeiro e material também deve ser mencionado. Agradecimentos a revisores anônimos não são apropriados.

### Declaração de Conflito de Interesses

Os autores deverão fornecer uma declaração de conflito de interesses durante o processo de submissão. É obrigatório que todos os coautores submetam individualmente o [Formulário de Declaração de Conflito de Interesses](#). Para obter detalhes sobre o que incluir nesta seção, consulte a seção "Conflito de Interesses" nas [Políticas Editoriais e Considerações Éticas](#) abaixo. Os autores que submeterem o artigo devem certificar-se de entrar em contato com todos os coautores para confirmar a concordância com a declaração final.

### Arquivo de texto principal

Os manuscritos podem ser enviados como um único documento (contendo o texto principal, tabelas e figuras) ou com as figuras e tabelas fornecidas em arquivos separados. Caso o seu manuscrito chegue à fase de revisão, as figuras e tabelas deverão ser fornecidas em arquivos separados. O arquivo principal do manuscrito pode ser enviado em formato Microsoft Word (.doc ou .docx).

- i. Um título curto e informativo contendo as principais palavras-chave. O título não deve conter abreviações;
- ii. Os nomes completos dos autores, com as respectivas afiliações institucionais onde o trabalho foi realizado, e uma nota de rodapé indicando o endereço atual do autor, caso seja diferente do local onde o trabalho foi realizado;
- iii. Agradecimentos;
- iv. Resumo estruturado (introdução/métodos/resultados/conclusão) ou não estruturado;
- v. De três a cinco palavras-chave que descrevem o artigo com maior precisão;

- vi. Corpo principal: formatado como introdução, materiais e métodos, resultados, discussão e conclusão.
- vii. Referências;
- viii. Tabelas (cada tabela completa com título e notas de rodapé);
- ix. Figuras: As legendas das figuras devem ser adicionadas abaixo de cada imagem individual durante o upload E como uma lista completa no texto.

## Resumo

Resumos e palavras-chave são obrigatórios para alguns tipos de manuscritos. Para obter detalhes sobre os tipos de manuscritos que exigem resumos, consulte a seção "Tipos e Critérios de Manuscritos".

## Palavras-chave

Forneça de 3 a 5 palavras-chave. As palavras-chave devem ser retiradas da lista de termos recomendados pela Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA (MeSH) em [www.nlm.nih.gov/mesh](http://www.nlm.nih.gov/mesh).

## Texto principal

- Como os artigos são submetidos a revisão por pares duplo-cega, o arquivo de texto principal não deve incluir nenhuma informação que possa identificar os autores.
- **Introdução:** Deve conter a hipótese e a justificativa do estudo. As referências devem apenas desenvolver o argumento. Esta seção não constitui uma revisão bibliográfica exaustiva. O objetivo e/ou a hipótese de trabalho, se aplicável, devem ser claramente declarados no último parágrafo da seção.
- **Materiais e Métodos:** Devem conter detalhes pertinentes suficientes para permitir a reprodução do estudo. Utilize subtítulos apropriados para as diferentes seções a fim de obter clareza. As referências devem ser fornecidas sempre que possível. As legendas das figuras também podem conter informações resumidas sobre os métodos. Os métodos estatísticos empregados devem ser identificados nesta seção.  
Ao submeter manuscritos de revisão, particularmente Revisões Sistemáticas, inclua uma seção descrevendo os métodos utilizados na localização, seleção, extração e síntese dos dados. Resuma esses métodos no resumo.
- **Resultados:** Devem ser apresentados de forma clara e em sequência lógica. Para maior clareza, podem ser utilizados subtítulos. A seção de Resultados não se destina à interpretação dos dados. Gráficos ou ilustrações representativas devem ser incluídos nesta seção. Não repita no texto dados que já estejam presentes nas tabelas ou ilustrações (documentação duplicada não é aceitável). O(s) autor(es) deve(m) indicar onde inserir as ilustrações no texto.
- **Discussão:** Não repita o que já foi relatado na seção de resultados ou na introdução! Os resultados devem ser interpretados e discutidos aqui considerando os estudos previamente publicados. Esta seção é a única apropriada para comentários subjetivos.
- **Conclusões:** O último parágrafo deve ser dedicado às conclusões do estudo. Deve haver uma correspondência entre os objetivos e hipóteses apresentados ao final da introdução e as conclusões. As conclusões no resumo devem ser comparáveis.

## Referências

Todas as referências devem ser numeradas consecutivamente, na ordem em que aparecem, e devem ser o mais completas possível. As citações no texto devem seguir a ordem consecutiva das referências,

utilizando numerais arábicos sobrescritos. Para mais informações sobre o estilo de referência da AMA, consulte o [Manual de Estilo da AMA](#).

Seguem alguns exemplos de referências:

#### *Artigo de periódico*

1. King VM, Armstrong DM, Apps R, Trott JR. Aspectos numéricos das projeções pontinas, reticulares laterais e olivares inferiores para duas zonas corticais paravermis do cerebelo do gato. *J Comp Neurol* 1998;390:537-551.

#### *Livro*

2. Voet D, Voet JG. *Bioquímica*. Nova York: John Wiley & Sons; 1990. 1223 p.

#### *Documento da Internet*

3. Sociedade Americana do Câncer. Fatos e Números sobre o Câncer 2003. <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2003PWSecured.pdf> Acessado em 3 de março de 2003

## Tabelas

As tabelas devem ser autossuficientes e complementar, e não duplicar, as informações contidas no texto. Devem ser fornecidas como arquivos editáveis, e não coladas como imagens. As legendas devem ser concisas, porém abrangentes – a tabela, a legenda e as notas de rodapé devem ser compreensíveis sem referência ao texto. Todas as abreviações devem ser definidas nas notas de rodapé. Os símbolos de notas de rodapé: †, ‡, §, ¶, devem ser usados (nessa ordem) e \*, \*\*, \*\*\* devem ser reservados para valores de p. Medidas estatísticas como DP ou EP devem ser identificadas nos títulos.

## Legendas de figuras

As legendas devem ser concisas, porém abrangentes – a figura e sua legenda devem ser compreensíveis sem referência ao texto. Inclua definições de todos os símbolos utilizados e defina/explice todas as abreviações e unidades de medida.

## Figuras

O principal objetivo das ilustrações é esclarecer os resultados. As micrografias devem ser projetadas para reprodução sem redução. Fotografias individuais devem ser enviadas sem montagem. Se agrupadas, no entanto, podem ser montadas levemente. Os desenhos lineares devem ser elaborados profissionalmente. A localização das ilustrações deve ser identificada no manuscrito. Uma descrição abreviada dos métodos utilizados para gerar os dados é apropriada para inclusão na legenda.

Embora os autores sejam encorajados a enviar figuras da mais alta qualidade possível, para fins de revisão por pares, uma ampla variedade de formatos, tamanhos e resoluções são aceitos.

[Clique aqui](#) para consultar os requisitos básicos para figuras submetidas com manuscritos para revisão inicial por pares, bem como os requisitos mais detalhados para figuras após a aceitação do manuscrito.

**Figuras coloridas.** As figuras enviadas em cores podem ser reproduzidas online gratuitamente. Observe, no entanto, que é preferível que as figuras de linha (por exemplo, gráficos e tabelas) sejam fornecidas em



preto e branco para que sejam legíveis se impressas em preto e branco. Caso o autor prefira que as figuras sejam impressas em cores nas cópias impressas da revista, será cobrada uma taxa pela Editora.

### Reprodução de material protegido por direitos autorais

Caso sejam incluídos trechos de obras protegidas por direitos autorais pertencentes a terceiros, os devidos créditos devem ser indicados na contribuição. É responsabilidade do autor obter também a permissão por escrito dos detentores dos direitos autorais para a reprodução do conteúdo. Para mais informações, consulte as Perguntas Frequentes sobre os Termos e Condições de Direitos Autorais da Wiley em [http://exchanges.wiley.com/authors/faqs—copyright-terms—conditions\\_301.html](http://exchanges.wiley.com/authors/faqs—copyright-terms—conditions_301.html)

### Citação de dados

Consulte a política de citação de dados da Wiley aqui .

### Arquivos adicionais

### Apêndices

Os apêndices serão publicados após as referências. Para submissão, devem ser fornecidos como arquivos separados, mas mencionados no texto.

### Informações de apoio

Informações complementares são informações que não são essenciais para o artigo, mas fornecem maior profundidade e contexto. Elas são disponibilizadas online e aparecem sem edição ou formatação. Podem incluir tabelas, figuras, vídeos, conjuntos de dados, etc.

[Clique aqui](#) para consultar as perguntas frequentes da Wiley sobre informações de apoio.

Nota: se os dados, scripts ou outros artefatos usados para gerar as análises apresentadas no artigo estiverem disponíveis em um repositório de dados público, os autores devem incluir uma referência à localização do material em seu artigo.

### Pontos gerais de estilo

Os pontos a seguir fornecem orientações gerais sobre formatação e estilo.

- **Abreviaturas, Símbolos e Nomenclatura:** Em geral, os termos não devem ser abreviados, a menos que sejam usados repetidamente e a abreviatura seja útil para o leitor. Inicialmente, use a palavra por extenso, seguida da abreviatura entre parênteses. Posteriormente, use apenas a abreviatura. Devem ser usados somente termos padronizados e geralmente aceitos. A obra *\*Units, Symbols and Abbreviations\**, 5ª ed., Londres: The Royal Society of Medicine; 1994, será a fonte de referência para esses termos. Abreviaturas desconhecidas devem ser definidas na primeira vez em que forem usadas. O sistema de dois dígitos deve ser usado para a identificação dos dentes (ver *Federation Dentaire Internationale (1971) Int Dent J 1971; 21:104-6*).
- **Unidades de medida:** As medidas devem ser expressas em unidades do SI ou unidades derivadas do SI. Visite o site do Bureau International des Poids et Mesures (BIPM) para obter mais

informações sobre as unidades do SI.

- **Nomes científicos:** Todas as palavras em latim ou em outros idiomas devem ser escritas em itálico ao longo do texto.
- **Separadores decimais:** Utilize o ponto final como separador decimal, e não a vírgula.

## Recursos para autores da Wiley

**Dicas para a preparação do manuscrito:** A Wiley disponibiliza diversos recursos para autores que estão preparando manuscritos para submissão, [aqui](#). Em particular, os autores podem se beneficiar consultando as dicas de boas práticas da Wiley sobre [Escrita para Otimização de Mecanismos de Busca \(SEO\)](#).

**Suporte na Preparação de Artigos:** Os Serviços de Edição da Wiley oferecem ajuda especializada com a edição em inglês, além de tradução, formatação de manuscritos, ilustração e formatação de figuras e design de resumos gráficos — para que você possa submeter seu manuscrito com confiança. Consulte também nossos recursos para [Preparação do Artigo](#) para obter orientações gerais sobre a escrita e a preparação do seu manuscrito.

**Diretrizes para Submissão de Capas:** Se você deseja enviar sugestões de ilustrações relacionadas ao seu manuscrito para serem consideradas para a capa da revista, siga estas [diretrizes gerais](#).

## 5. POLÍTICAS EDITORIAIS E CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

### Revisão por pares e aceitação

Os critérios de aceitação para todos os artigos são a qualidade e a originalidade da pesquisa e sua relevância para os leitores da revista. Os manuscritos são submetidos a revisão por pares duplo-cega. Os artigos só serão enviados para revisão se o Editor-Chefe determinar que atendem aos requisitos de qualidade e relevância apropriados.

Os artigos adequados são enviados para avaliação de pelo menos dois revisores independentes. Os autores são encorajados a sugerir revisores de renome internacional. Os revisores avaliam a originalidade e o mérito científico do artigo; o Editor-Chefe e o conselho editorial decidem sobre a publicação. A decisão do Editor-Chefe é final.

A política da Wiley sobre a confidencialidade do processo de revisão está [disponível aqui](#).

### Diretrizes sobre Publicação e Ética em Pesquisa em Artigos de Periódicos

Consulte as políticas da Wiley relativas a estudos com seres humanos, estudos com animais, registro de ensaios clínicos, biossegurança e diretrizes para relatórios de pesquisa [aqui](#).

### Nomes das espécies

Na primeira vez em que for mencionado no título, resumo e texto, o nome comum de uma espécie deve ser seguido pelo nome científico (gênero, espécie e autoridade) entre parênteses. Para espécies bem

As variantes de sequência devem ser descritas no texto e nas tabelas usando as designações de DNA e proteína sempre que apropriado. A nomenclatura das variantes de sequência deve seguir as diretrizes atuais do HGVS; consulte [varnomen.hgvs.org](http://varnomen.hgvs.org), onde são fornecidos exemplos de nomenclatura aceitável.

## Dados de Sequência

**Os dados de sequências de nucleotídeos** podem ser submetidos eletronicamente a qualquer um dos três principais bancos de dados colaborativos: DDBJ, EMBL ou GenBank. Basta submeter a um deles, pois os dados são trocados diariamente entre DDBJ, EMBL e GenBank. A redação sugerida para se referir às informações de número de acesso é: "Estes dados de sequência foram submetidos aos bancos de dados DDBJ/EMBL/GenBank sob o número de acesso U12345". Os endereços são os seguintes:

- Banco de Dados de DNA do Japão (DDBJ): [www.ddbj.nig.ac.jp](http://www.ddbj.nig.ac.jp)
- Arquivo de Nucleotídeos do EMBL: [ebi.ac.uk/ena](http://ebi.ac.uk/ena)
- GenBank: [www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank)

**Os dados de sequência de proteínas** devem ser submetidos a um dos seguintes repositórios:

- Recurso de Informação sobre Proteínas (PIR): [pir.georgetown.edu](http://pir.georgetown.edu)
- SWISS-PROT: [expasy.ch/sprot/sprot-top](http://expasy.ch/sprot/sprot-top)

## Dados Estruturais

Para artigos que descrevem dados estruturais, as coordenadas atômicas e os dados experimentais associados devem ser depositados no banco de dados apropriado (ver abaixo). **Observe que os dados nos bancos de dados devem ser liberados, no máximo, após a publicação do artigo.** Confiamos na colaboração de nossos autores para garantir que as coordenadas atômicas e os dados experimentais sejam liberados em tempo hábil.

- Compostos orgânicos e organometálicos: Os dados cristalográficos não devem ser enviados como Informação Suplementar, mas sim depositados no *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC) em [ccdc.cam.ac.uk/services/structure%5Fdeposit](http://ccdc.cam.ac.uk/services/structure%5Fdeposit).
- Compostos inorgânicos: *Fachinformationszentrum Karlsruhe* (FIZ; [fiz-karlsruhe.de](http://fiz-karlsruhe.de)).
- Proteínas e ácidos nucleicos: *Banco de Dados de Proteínas* ([rcsb.org/pdb](http://rcsb.org/pdb)).
- Dados de espectroscopia de RMN: *BioMagResBank* ([bmr.b.wisc.edu](http://bmr.b.wisc.edu)).

## Conflito de interesses

A revista exige que todos os autores divulguem quaisquer potenciais fontes de conflito de interesses. Qualquer interesse ou relacionamento, financeiro ou de outra natureza, que possa ser percebido como influenciando a objetividade de um autor é considerado uma potencial fonte de conflito de interesses. Esses interesses devem ser divulgados quando diretamente relevantes ou diretamente relacionados ao trabalho descrito no manuscrito. Potenciais fontes de conflito de interesses incluem, mas não se limitam a: propriedade de patentes ou ações, participação em conselho administrativo de empresa, participação em conselho consultivo ou comitê de empresa e consultoria ou recebimento de honorários como palestrante de uma empresa. A existência de um conflito de interesses não impede a publicação. Se os autores não tiverem conflitos de interesses a declarar, também devem fazê-lo no momento da submissão. É responsabilidade do autor correspondente revisar esta política com todos os autores e

divulgar coletivamente, no momento da submissão, **TODOS** os relacionamentos comerciais e de outra natureza pertinentes.

As políticas acima estão em conformidade com os Requisitos Uniformes para Manuscritos Submetidos a Periódicos Biomédicos, produzidos pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://www.icmje.org/>). É responsabilidade do autor correspondente garantir que todos os autores do manuscrito preencham o formulário de declaração de conflito de interesses e que todos os formulários sejam enviados juntamente com o manuscrito no momento da submissão. A declaração de conflito de interesses deve ser incluída na seção de Agradecimentos. O formulário encontra-se abaixo:

#### Formulário de Declaração de Conflito de Interesses

(observação: o formulário em PDF baixado pode não abrir corretamente em navegadores. Por favor, abra-o em um visualizador de PDF, como o Adobe Acrobat).

#### Financiamento

Os autores devem listar todas as fontes de financiamento na seção de Agradecimentos. Os autores são responsáveis pela exatidão da designação dos financiadores. Em caso de dúvida, consulte o Open Funder Registry para obter a nomenclatura correta: <https://www.crossref.org/services/funder-registry/>

#### Autoria

A lista de autores deve ilustrar com precisão quem contribuiu para o trabalho e como. Todos os listados como autores devem atender aos seguintes critérios de autoria:

1. Ter dado contribuições substanciais para a concepção e o projeto, ou para a aquisição de dados, ou para a análise e interpretação de dados; e
2. Participar da elaboração do manuscrito ou de sua revisão crítica quanto ao conteúdo intelectual relevante; e
3. Considerando a aprovação final da versão a ser publicada, cada autor deve ter participado suficientemente do trabalho para assumir a responsabilidade pública pelas partes apropriadas do conteúdo; e
4. Concordo em ser responsável por todos os aspectos do trabalho, garantindo que as questões relacionadas à precisão ou integridade de qualquer parte do trabalho sejam devidamente investigadas e resolvidas.

As contribuições de qualquer pessoa que não preencha os critérios de autoria devem ser listadas, com a permissão do(a) colaborador(a), na seção de Agradecimentos (por exemplo, para reconhecer as contribuições de pessoas que forneceram ajuda técnica, coleta de dados, assistência na redação, obtenção de financiamento ou um(a) chefe de departamento que ofereceu apoio geral). Antes de submeter o artigo, todos os autores devem concordar com a ordem em que seus nomes serão listados no manuscrito.

**Opções adicionais de autoria.** Autoria conjunta (primeiro autor ou autor sênior): No caso de autoria conjunta (primeiro autor), deve-se adicionar uma nota de rodapé à lista de autores, por exemplo: "X e Y devem ser considerados co-primeiros autores" ou "X e Y devem ser considerados co-autores seniores".

#### Ética de publicação

Esta revista é membro do [Comitê de Ética em Publicações \(COPE\)](#). Observe que esta revista utiliza o software CrossCheck da iThenticate para detectar casos de sobreposição e similaridade de texto em manuscritos submetidos. Leia as 10 principais dicas de ética em publicação da Wiley para autores [aqui](#) . As diretrizes de ética em publicação da Wiley podem ser encontradas [aqui](#) .

## ORCIDA

Como parte do compromisso da revista em apoiar os autores em todas as etapas do processo de publicação, a revista exige que o autor que submete o artigo (apenas) forneça um ORCID ID ao submeter um manuscrito. O preenchimento leva cerca de 2 minutos. [Encontre mais informações aqui](#).

## 6. LICENCIAMENTO DE AUTOR

Caso seu artigo seja aceito, o autor identificado como autor correspondente formal receberá um e-mail solicitando que acesse os Serviços para Autores, onde, por meio do Serviço de Licenciamento de Autores da Wiley (WALS), deverá preencher um contrato de licença de direitos autorais em nome de todos os autores do artigo.

Os autores podem optar por publicar sob os termos do contrato de direitos autorais padrão da revista ou em [Acesso Aberto](#), sob os termos de uma Licença Creative Commons.

Informações gerais sobre licenciamento e direitos autorais estão disponíveis [aqui](#) . Para consultar as opções de Licença Creative Commons oferecidas em [Acesso Aberto](#), [clique aqui](#) . (Observe que algumas agências de fomento exigem o uso de um tipo específico de licença CC; para verificar, [clique aqui](#) .)

**Definições e políticas de autoarquivamento.** Observe que o contrato padrão de direitos autorais da revista permite o autoarquivamento de diferentes versões do artigo sob condições específicas. [Clique aqui](#) para obter informações mais detalhadas sobre as definições e políticas de autoarquivamento.

**Taxas de Acesso Aberto:** Se optar por publicar em [Acesso Aberto](#), será cobrada uma taxa. Uma lista das taxas de publicação de artigos em periódicos da Wiley está disponível [aqui](#) .

**Acesso Aberto para Financiadores:** [Clique aqui](#) para obter mais informações sobre a conformidade da Wiley com as Políticas de Acesso Aberto específicas de Financiadores.

## 7. PROCESSO DE PUBLICAÇÃO APÓS A ACEITAÇÃO

### Artigo aceito recebido em produção.

Quando um artigo aceito for recebido pela equipe de produção da Wiley, o autor correspondente receberá um e-mail solicitando que faça login ou se registre no [Wiley Author Services](#). Nesse momento, o autor deverá assinar uma licença de publicação.

### Artigos Aceitos



A revista oferece o serviço de Artigos Aceitos da Wiley para todos os manuscritos. Este serviço garante que os manuscritos aceitos ("em pré-publicação") sejam publicados online logo após a aceitação, antes da revisão ortográfica e gramatical ou da diagramação. Os Artigos Aceitos são publicados online alguns dias após a aceitação final e aparecem apenas em formato PDF. Eles recebem um Identificador de Objeto Digital (DOI), que permite que sejam citados e rastreados, além de serem indexados pelo PubMed. Após a publicação da versão final do artigo (o artigo oficial), o DOI permanece válido e ainda pode ser usado para citar e acessar o artigo.

Os artigos aceitos serão indexados pelo PubMed; portanto, os autores que submeterem o artigo devem verificar cuidadosamente os nomes e afiliações de todos os autores fornecidos na página de rosto do manuscrito para garantir a precisão das informações para indexação. Posteriormente, os artigos finais, revisados e corrigidos, serão publicados em uma edição da Wiley Online Library; o link para o artigo no PubMed será atualizado automaticamente.

### **Provas**

Após a diagramação do artigo, o autor receberá uma notificação por e-mail com instruções completas sobre como fornecer correções nas provas.

Observe que o autor é responsável por todas as afirmações feitas em sua obra, incluindo as alterações realizadas durante o processo editorial – os autores devem verificar as provas cuidadosamente. Observe também que as provas devem ser devolvidas em até 48 horas após o recebimento da primeira prova.

### **Custos de publicação**

#### **Visualização antecipada**

A revista oferece publicação rápida por meio do serviço Early View da Wiley. Os artigos **Early View** (Versão Online Oficial) são publicados na Wiley Online Library antes de serem incluídos em uma edição impressa. Observe que pode haver um atraso após o recebimento das correções antes da publicação do artigo online, pois os editores também precisam revisar as provas. Uma vez publicado no Early View, nenhuma alteração adicional será possível. O artigo Early View é totalmente citável e possui data de publicação online e DOI para citações.

## **8. PÓS-PUBLICAÇÃO**

### **Acesso e compartilhamento**

Quando o artigo for publicado online:

- O autor recebe um alerta por e-mail (se solicitado).
- O link para o artigo publicado pode ser compartilhado nas redes sociais.
- O autor terá acesso gratuito ao artigo (após aceitar os Termos e Condições de uso, poderá visualizá-lo).
- O autor correspondente e os coautores podem indicar até dez colegas para receberem um alerta de publicação e acesso online gratuito ao artigo.

### **Promovendo o artigo**

Para descobrir a melhor forma de promover um artigo, [clique aqui](#).

### Apoio à promoção de artigos

A **Wiley Editing Services** oferece serviços profissionais de vídeo, design e redação para criar resumos em vídeo compartilháveis, infográficos, pôsteres para conferências, resumos para leigos e notícias sobre sua pesquisa – para que você possa ajudar sua pesquisa a obter a atenção que merece.

### Medindo o impacto de um artigo

A Wiley também ajuda os autores a mensurar o impacto de suas pesquisas por meio de parcerias especializadas com a **Kudos** e a **Altmetric**.

### Política de Alteração de Nome de Autor da Wiley

Nos casos em que os autores desejarem alterar seus nomes após a publicação, a Wiley atualizará e republicará o artigo, além de reenviar os metadados atualizados aos serviços de indexação. Nossas equipes editoriais e de produção usarão de discrição, reconhecendo que as alterações de nome podem ser de natureza sensível e privada por diversos motivos, incluindo (mas não se limitando a) alinhamento com a identidade de gênero ou em decorrência de casamento, divórcio ou conversão religiosa. Portanto, para proteger a privacidade do autor, não publicaremos um aviso de correção no artigo e não notificaremos os coautores sobre a alteração. Os autores devem entrar em contato com a Secretaria Editorial da revista para solicitar a alteração de nome.

## 9. DADOS DE CONTATO DA REDAÇÃO

Para dúvidas sobre submissões, entre em contato com [OCRedoffice@wiley.com](mailto:OCRedoffice@wiley.com).

*Diretrizes para autores atualizadas em 12 de setembro de 2025.*

 [Cadastre-se para receber alertas por e-mail](#)

---

 [Métricas do periódico](#)

---

## Enviar um artigo

A partir de 1º de junho de 2021, todos os novos manuscritos da revista *Orthodontics & Craniofacial Research* devem ser submetidos através da plataforma **Wiley Authors Submission**.

Inicie sua inscrição.