

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

WILLIAN MARTINS AZEREDO

FATORES ASSOCIADOS À PERCEPÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES
QUE SERÃO SUBMETIDOS À CIRURGIA ORTOGNÁTICA

CURITIBA

2021

WILLIAN MARTINS AZEREDO

FATORES ASSOCIADOS À PERCEPÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES
QUE SERÃO SUBMETIDOS À CIRURGIA ORTOGNÁTICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial a defesa de Dissertação do Curso de Mestrado em Clínica Odontológica.

Orientadora: Profa. Dra. Rafaela Scariot

Coorientador: Prof. Dr. Nelson Luís Barbosa
Rebellato

CURITIBA

2021

FICHA CATALOGRÁFICA

Azeredo, Willian Martins

Avaliação de fatores associados à percepção da qualidade de vida em pacientes que serão submetidos à cirurgia ortognática [recurso eletrônico] / Willian Martins Azeredo – Curitiba, 2021.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2021.

Orientadora: Profa. Dra. Rafaela Scariot

Coorientador: Prof. Dr. Nelson Luís Barbosa Rebellato

1. Cirurgia bucal. 2. Cirurgia ortognática. 3. Polimorfismo genético. 4. Deformidades dentofaciais. 5. Qualidade de vida. I. Scariot, Rafaela. II. Rebellato, Nelson Luís Barbosa. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 617.605

Maria da Conceição Kury da Silva CRB 9/1275

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ODONTOLOGIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **WILLIAN MARTINS AZEREDO** intitulada: **Fatores associados à percepção da qualidade de vida em pacientes que serão submetidos à cirurgia ortognática**, sob orientação da Profa. Dra. RAFAELA SCARIOT, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **APROVAÇÃO** no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 17 de Agosto de 2021.

Assinatura Eletrônica

01/09/2021 22:06:40.0

RAFAELA SCARIOT

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

10/09/2021 07:55:42.0

LEANDRO EDUARDO KLÜPPEL

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

18/08/2021 14:53:21.0

JOSÉ VITOR NOGARA BORGES DE MENEZES

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus, por ter me permitido a oportunidade da realização do Mestrado na área de Clínica Odontológica - Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial que sabia, desde os tempos da graduação, que era o caminho que eu gostaria de seguir por toda vida. Agradeço também por me proporcionar energia, persistência e coragem para enfrentar todos os obstáculos até aqui.

A conclusão do mestrado seria impossível sem diversas pessoas que estiveram ao meu lado neste percurso:

A minha família, meus pais Selma e Claudenir e ao meu irmão Leonardo por me apoiarem na minha escolha, me dando sempre suporte para que eu chegasse ao fim de mais esse desafio. A minha noiva Camila, que desde o início do curso foi meu porto seguro e que me ajudou a manter o foco e a energia não só durante esse período, mas também nos últimos 11 anos. Gostaria de agradecer a Carmensita, ao Antônio e ao Guilherme que são a minha segunda família.

Aos professores que de forma geral compartilharam seus conhecimentos. Sou muito grato pelos ensinamentos, compreensão, atenção, tranquilidade e oportunidades repassadas ao longo do curso. Agradeço também a instituição – Universidade Federal do Paraná, pela oportunidade de realização desta pós-graduação em um curso de excelência.

Agradeço de forma especial a Prof. Dra Rafaela Scariot que me acolheu durante este período do curso, orientou e contribuiu para meu desenvolvimento pessoal e profissional. Ao professor Dr. Nelson Rebellato e ao Prof. Dr. Delson João da Costa pela oportunidade me dada de ingressar nesse curso de excelência da UFPR e pelos conhecimentos repassados.

Agradeço aos meus colegas de pós-graduação em especial a Amanda Schoeffel e ao Renato que compartilharam comigo desse período de crescimento pessoal e profissional. Agradeço a Jeniffer Gerber, Michele e a Katheleen por toda ajuda, sem sombras de dúvidas todo o auxílio foi imprescindível para a conclusão desse trabalho.

Por fim gostaria de agradecer a todos os funcionários da UFPR, em especial a Ana, que sempre me receberam muito bem e estavam sempre dispostos a ajudar.

RESUMO

Objetivos: Avaliar fatores associados à percepção da Qualidade de Vida (QV) em pacientes que serão submetidos à cirurgia ortognática. **Desenho do estudo:** Caracteriza-se como estudo transversal observacional com 91 participantes, entre 18 e 64 anos de idade, realizado em duas Universidades de Curitiba, no período de 18 meses. A percepção da QV dos pacientes foi avaliada através do *Orthognathic Quality of Life Questionnaire* (OQLQ). Também foram catalogados dados individuais dos participantes como idade e sexo. O perfil facial foi classificado em Perfil I, Perfil II e Perfil III e a assimetria facial considerada presente quando o paciente apresentava desvio igual ou superior a 4mm da linha média da mandíbula em relação a linha média da maxila. Foram coletadas células da mucosa bucal para análise de DNA. Os marcadores rs3800373 e rs1360780 para o *FKBP Prolyl Isomerase 5 (FKBP5)* foram genotipados. Os dados foram submetidos à análise estatística, com nível de significância de 5%. A variável idade foi dicotomizada de acordo com a mediana e os testes de Kruskal-Wallis e U de Mann-Whitney foram utilizados para comparação entre os grupos, também foi utilizado o coeficiente de correlação de Espearman. Para calcular o equilíbrio de Hardy-Weinberg foi utilizado o teste Qui-Quadrado. **Resultados:** Observou-se que as mulheres apresentaram impacto negativo na percepção da QV geral quando comparadas aos homens ($p = 0,019$). Além disso, as mulheres apresentaram impacto negativo na percepção da QV nos domínios “Função Oral” ($p = 0,032$) e “Consciência da deformidade” ($p = 0,009$). No modelo dominante (CC/CT), os indivíduos com ao menos um alelo C para o marcador rs1360780 apresentaram um impacto negativo na QV no domínio “Estética facial” ($p = 0,037$). **Conclusão:** Mulheres apresentam um impacto negativo na QV em relação aos homens. Indivíduos com genótipo CC/CT também apresentaram um impacto negativo na percepção da QV quando comparados a indivíduos com genótipo TT.

Palavras-chave: qualidade de vida; polimorfismo genético; cirurgia ortognática; deformidades dentofaciais; cirurgia bucal.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate factors associated with the Quality of Life (QoL) perception in patients who will undergo orthognathic surgery. **Study design:** It's characterized as a cross-sectional observational study with 91 participants, between 18 and 64 years of age, carried out at two universities in Curitiba, over a period of 18 months. The QoL perception of patients was assessed using the Orthognathic Quality of Life Questionnaire (OQLQ). Individual participant data such as age and sex were also cataloged. The facial profile was classified into Profile I, Profile II and Profile III, and facial asymmetry was considered present when the patient had a deviation equal to or greater than 4mm from the mandible midline in relation to the maxilla midline. DNA was collected from cells of the oral mucosa. Markers rs3800373 and rs1360780 for FKBP Prolyl Isomerase 5 (FKBP5) were genotyped. Data were subjected to statistical analysis, with a significance level of 5%. The variable age was dichotomized according to the median and the Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests were used to compare the groups, the Espearman correlation coefficient was also used. To calculate the Hardy-Weinberg equilibrium, the Chi-Square test was used. **Results:** It was observed that women had a negative impact on the general QoL perception when compared to men ($p = 0.019$). In addition, women had a negative impact on the QoL perception in the domains "Oral Function" ($p = 0.032$) and "Awareness of the deformity" ($p = 0.009$). In the dominant model (CC/CT), individuals with at least one C allele for the rs1360780 marker had a negative impact on QoL in the "Facial aesthetics" domain ($p = 0.037$). **Conclusion:** Women have a negative impact on QoL compared to men. Individuals with the CC/CT genotype also had a negative impact on the QoL perception when compared to individuals with the TT genotype.

Key words: quality of life; polymorphism genetic; orthognathic surgery; dentofacial deformities; surgery, oral.

LISTA DE TABELAS

Tabela 01:	Polimorfismos de nucleotídeo único estudados	27
Tabela 02:	Associação entre OQLQ, idade e sexo dos pacientes com DDF.....	29
Tabela 03:	Associação entre OQLQ, perfil facial e assimetria facial em pacientes com DF	29
Tabela 04:	Associação entre OQLQ com polimorfismo rs1360780.....	31
Tabela 05:	Associação entre OQLQ com polimorfismo rs3800373.....	32

LISTA DE SIGLAS

ANKK1	<i>Ankyrin Repeat and Kinase Domain Containing 1</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DDF	Deformidade Dentofacial
EDTA	<i>Ethylenediamine tetraacetic acid</i>
FAM	Frequência alélica mínima
FKBP4	<i>FKBP Prolyl Isomerase 4</i>
FKBP5	<i>FKBP Prolyl Isomerase 5</i>
IL	Illinois
IL-6	Interleucina 6
Inc.	<i>Incorporated</i>
Mín.	Mínimo
Máx.	Máximo
OQLQ	<i>Orthognathic Quality of Life Questionnaire</i>
PCR	<i>Polimerase chain reaction</i>
OHIP-14	<i>Oral Health Impact Profile 14</i>
QoL	<i>Quality of Life</i>
QV	Qualidade de Vida
SPSS	<i>Statistical Packger for Social Science</i>
SF-36	<i>Short Form 36</i>
STREGA	Relatório de Estudos da Associação Genética
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFPR	Universidade Federal do Paraná

UP Universidade Positivo

WHOQOL – bref *World Health Organization Quality of Life – bref*

LISTA DE SÍMBOLOS

®	Marca registrada
M	Molar
Mm	Milimolar
mm	Milímetros
n	Tamanho da amostra
p	Valor de probabilidade
%	Porcentagem
=	igual a
<	Menor que
≤	Menor ou igual a
>	Maior que

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA	13
1.1 QUALIDADE DE VIDA E DEFORMIDADES DENTOFACIAIS	13
1.2 FATORES ASSOCIADOS À PERCEPÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM DEFORMIDADES DENTOFACIAIS	17
1.2.1 IDADE.....	17
1.2.3 SEXO.....	17
1.2.3 PERFIL FACIAL	18
1.2.4 ASSIMETRIA FACIAL	19
1.2.5 POLIMORFISMOS GENÉTICOS	20
2. OBJETIVOS	23
2.1 GERAL	23
2.2 ESPECÍFICOS	23
3. MATERIAL E MÉTODOS	24
3.1 DESENHO DO ESTUDO E AMOSTRA	24
3.2 AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA	24
3.3 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA	25
3.3.1 OQLQ	25
3.4 COLETA DO MATERIAL GENÉTICO	25
3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	26

3	ARTIGO	27
	4.1 ARTIGO – VERSÃO EM PORTUGUÊS	27
	4.2 ARTIGO – VERSÃO EM INGLÊS	43
4	CONCLUSÃO	60
5	REFERÊNCIAS	61
6	APÊNDICES	66
	APÊNDICE 1	66
7	ANEXOS	70
	ANEXO I – PARECER CEP	70
	ANEXO II – STREGA	71
	ANEXO III – TCLE	74
	ANEXO IV – CORRELAÇÃO DE SPEARMAN	76
	ANEXO V – NORMAS DA REVISTA	77

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

1.1 QUALIDADE DE VIDA E DEFORMIDADES DENTOFACIAIS

Estima-se que em torno de 20% da população mundial apresente alguma deformidade facial (SADEK *et al.*, 2007). Consideram-se deformidades dentofaciais (DDFs) alterações na proporção facial e maloclusões que influenciam na Qualidade de Vida (QV) dos indivíduos (BERTOLUZZI *et al.*, 2015), o que interfere negativamente na estética, na função oclusal e no comportamento biopsicossocial (PALOMARES *et al.*, 2016).

Etiologias diversas estão relacionadas as DDFs. Dentre essas causas, pode-se citar os fatores congênitos e adquiridos. Consideram-se como congênitos, os fatores relacionados a combinação de influências ambientais e alterações genéticas. Tais alterações ocorrem durante o desenvolvimento embrionário ou durante o crescimento esquelético. Os fatores adquiridos por sua vez, são geralmente ocasionados por traumas em face ou alterações externas que interferem nos padrões faciais de normalidade (CARLINI *et al.*, 2005).

Existem diferentes formas de classificar as DDFs. A classificação de perfil de Capellozza (2004), (também conhecida como classificação do padrão facial) analisa o perfil facial dos indivíduos a partir das visões lateral e frontal. A classificação determina os seguintes padrões: Perfil I, Perfil II e Perfil III. O Perfil I é definido como o padrão de normalidade facial, o qual é caracterizado por um bom e equilibrado posicionamento da maxila e mandíbula. Nesse padrão pode haver má oclusão, porém sem associação com alterações esqueléticas (tanto na forma sagital como vertical) que promovam DDFs. Diferente do Perfil I, os Perfis II e III são caracterizados por apresentarem discrepâncias sagitais entre maxila e mandíbula, principalmente quando realizada avaliação facial lateral. As alterações na oclusão presentes geralmente são consequências dessas discrepâncias. No Perfil II, há um degrau sagital positivo entre a maxila e a mandíbula, sendo o Perfil III caracterizado por um degrau sagital negativo entre a maxila e a mandpibula (CAPELOZZA FILHO., 2004).

O tratamento preconizado para as DDFs consideradas moderadas e severas é idealmente o ortocirúrgico, realizando movimentações ósseas durante a cirurgia ortognática como avanço da maxila, recuo da mandíbula ou movimentos combinados (KAVIN *et al.*, 2012).

A cirurgia ortognática promove benefícios funcionais, estéticos e biopsicossociais. Além de corrigir a oclusão, a cirurgia ortognática gera melhorias nas funções articulares, musculares, fonéticas e respiratórias (COSTA *et al.*, 2012; RUSTEMEYER *et al.*, 2012). Em estudo de Bergamaschi e colaboradores, em 2021, foi observado que a cirurgia ortognática teve um impacto positivo na qualidade de vida relacionada à saúde bucal em indivíduos com perfil II, além de melhorar as dores crônicas e articulares dos indivíduos (BERGAMASCHI *et al.*, 2021). Todos esses aspectos interferem na QV dos indivíduos (GOMES *et al.*, 2019; RUSTEMEYER *et al.*, 2012).

A QV é considerada a percepção de um indivíduo sobre seus valores e seus projetos de vida, relacionados culturalmente com suas expectativas, objetivos e preocupações (GROUP *et al.*, 1995). Por seu conceito amplo, a QV apresenta significados distintos para cada indivíduo, o que dificulta a sua mensuração ao se tratar de pesquisas científicas (PEREIRA *et al.*, 2012).

Desta forma, existem diferentes métodos dentro das perspectivas científicas para analisar resultados e considerar a validade dos estudos relacionados a QV (PEREIRA *et al.*, 2012). Um dos instrumentos mais utilizados para avaliar a autopercepção do paciente relacionado à saúde bucal é o *Oral Health Impact Profile – 14* (OHIP-14). Este instrumento compreende sete domínios de impacto na saúde bucal relacionada à qualidade de vida (SEBASTIANI *et al.*, 2020). Já um instrumento capaz de avaliar a percepção da QV relacionada a saúde geral dos indivíduos é o *World Health Organization Quality of Life – bref* (WHOQOL – bref) que apresenta domínios de saúde física, saúde psicológica, relações sociais e meio ambiente (WHO., 1998). O WHOQOL pode apresentar-se em sua forma completa ou em sua forma reduzida, com um número menor de asserções (WHOQOL – bref).

Mais atualmente surgiu um instrumento capaz de quantificar e mensurar a QV dos indivíduos submetidos a tratamentos ortocirúrgicos: *Orthognathic Quality of Life Questionnaire* (OQLQ), desenvolvido no ano de 2000, validado em 2002

(CUNNINGHAM *et al.*, 2002; 2000) e traduzido, adaptado transculturalmente e validado para o português em 2011 (BORTOLUZZI *et al.*, 2011). O OQLQ foi desenvolvido em três etapas distintas, sendo elas: I) Criação dos itens; II) Redução dos itens; e III) Teste do instrumento (CUNNINGHAM *et al.*, 2000; BORTOLUZZI *et al.*, 2011).

A primeira etapa consistiu na formulação de uma série de itens com conteúdos que buscavam exprimir o impacto que a deformidade dentofacial representava na QV dos indivíduos. Os itens para essa etapa foram selecionados na literatura e baseados em entrevistas com profissionais de saúde e pacientes. Foram selecionados 15 ortodontistas e 10 cirurgiões bucomaxilofaciais. Entre os pacientes selecionados, 15 ainda não haviam iniciado o tratamento ortodôntico e 10 se encontravam com o tratamento ortocirúrgico já iniciado. Ao final desta etapa, o questionário apresentava 42 itens.

A segunda etapa do estudo, baseou-se na avaliação da frequência de resposta de cada item. O questionário foi aplicado em 46 participantes. Excluíram-se itens que foram selecionados em 20% ou menos dos participantes do estudo. Ao final desta etapa, o questionário contava com 22 itens.

Para realização do teste do instrumento, os autores aplicaram os questionários em 88 pacientes. Os participantes foram orientados a responder 22 itens previamente selecionados, tomando por base uma escala de 4 pontos, sendo que 1 representava pouco incomodo, 4 representava muito incomodo e 2 e 3 se encontravam entre as outras pontuações. Uma opção de “não aplicável/não me incomoda” foi incorporada a escala para a marcação de pacientes que não se consideravam afetados pelas questões. Dentre os participantes, 24 foram convidados a realizar, após seis semanas, o preenchimento do mesmo questionário para avaliar a confiabilidade de teste-reteste.

O OQLQ consiste em um instrumento com 22 itens que demonstram o impacto que a DDF representa na QV do paciente. Tais itens, são baseados em uma escala de quatro pontos, sendo que o número 1 representa pouco incomodo, o número 4 significa muito incomodo, e os números 2 e 3 se encontram entre as outras pontuações. Uma opção de “não se aplica / não causa nenhum incomodo a você” foi incorporada à escala para a marcação de pacientes que não se consideravam afetados pela questão (CUNNINGHAM *et al.*, 2002).

O instrumento é dividido em quatro domínios, sendo que o Domínio 1, corresponde a percepção sobre a Estética facial (perguntas 1, 7, 14 e 20), o Domínio 2 à Função Oral (perguntas 2, 3, 4 e 6), Domínio 3 à Consciência da deformidade (perguntas 8, 9, 10, 11, 12 e 13) e o Domínio 4, correspondendo aos Aspectos sociais da deformidade (Perguntas 5, 15, 16, 17, 18, 19, 21 e 22) (CUNNINGHAM *et al.*, 2002).

Em 2013, um estudo conduzido por Gaelzer e Oliveira utilizou o OQLQ para analisar o impacto do tratamento orto-cirúrgico na QV de 74 pacientes durante o pré e pós-operatório de cirurgia ortognática. Como resultados, os autores identificaram que todos os participantes da pesquisa recomendariam a cirurgia ortognática a outras pessoas com DDFs, sendo que 97,3% dos pacientes passariam pelo procedimento cirúrgico novamente. Também foi possível observar, que houve impactos positivos nos domínios da estética facial, função oral e na consciência da deformidade, demonstrando a importância do instrumento validado (GAELZER *et al.*, 2013).

O estudo de Heinzmann e colaboradores em 2021, fez uso do OQLQ para avaliar como pacientes com DDFs que foram submetidos a cirurgia ortognática percebiam sua QV em relação às questões funcionais, estéticas e psicossociais. Foram avaliados 10 pacientes que responderam além do OQLQ os questionários *Short Form Health Survey* (SF-36) e o OHIP-14. Os autores encontraram diferença estatisticamente significativa para um impacto positivo na percepção da QV no pós-operatório em relação ao pré-operatório. Todos os instrumentos apresentaram alta consistência interna, o que demonstrou a importância da aplicação de um questionário em indivíduos submetidos a cirurgia ortognática para investigar suas motivações pessoais para o tratamento, e como tais aspectos influenciam sua QV (HEINZMANN *et al.*, 2021).

Outro estudo recente desse mesmo ano, realizado com 213 pacientes para avaliar a percepção da QV através do OQLQ e do OHIP-14 em pacientes com DDFs no período pré-operatório de cirurgia ortognática, demonstrou que o OQLQ apresentou parâmetros que possibilitaram um maior conhecimento das expectativas estéticas dos participantes da pesquisa em relação ao tratamento ortocirúrgicos, possibilitando assim maior previsão por parte dos profissionais das características estéticas esperadas pelos pacientes (NIE *et al.*, 2021).

Vale ressaltar que no planejamento dos tratamentos para DDFs, as condições físicas, emocionais e biológicas devem receber atenção, a fim de que se obtenha uma melhora na QV dos pacientes (SEBASTIANI *et al.*, 2020). As melhorias na estética facial, seguidas por melhora no bem-estar psicológico, têm sido consideradas como principais motivos de satisfação em pacientes com DDFs submetidos a cirurgia ortognática (GHORBANI *et al.*, 2018).

1.2 FATORES ASSOCIADOS A PERCEPÇÃO DA QV EM PACIENTES COM DDF

1.2.1. IDADE

Alguns fatores podem predispor a um impacto negativo ou positivo da percepção da QV em paciente com DDFs, entre eles a idade do paciente (BORTOLUZZI *et al.*, 2015; MONTEIRO *et al.*, 2011). Estudo de Gabardo e colaboradores (2019) utilizando o questionário WHOQOL-bref encontrou que indivíduos mais jovens (<30 anos) não apresentavam melhora significativa de percepção no “domínio físico” após intervenções para correções de DDF. Além disso mostrou que pacientes com idade superior (>30 anos) apresentavam uma melhora da percepção da QV no período pós-operatório (GABARDO *et al.*, 2019).

Por outro lado, em 2019, Bortoluzzi e colaboradores utilizando o OQLQ, observaram que quanto maior a idade do paciente, maior o impacto negativo que a DDF provoca na percepção da QV desses indivíduos, principalmente nos Domínios “Estética facial” e “Função oral”. No mesmo estudo foi utilizado o instrumento OHIP-14 que não apresentou qualquer flutuação na percepção da QV de acordo com a idade (BORTOLUZZI *et al.*, 2019).

1.2.2. SEXO

Diversos estudos têm demonstrado a influência do sexo na percepção da QV dos indivíduos com DDF (SEBASTIANI *et al.*, 2020; GOMES *et al.*, 2019; BORTOLUZZI *et al.*, 2019). As mulheres apresentam uma associação estatisticamente significativa em relação a um impacto negativo na percepção da

QV quando comparado aos homens, podendo o impacto ser de até doze vezes pior se o paciente for do sexo feminino (GOMES *et al.*, 2019). Os autores concluíram que a influência da mídia e a busca por padrões de beleza podem levar as pacientes a desenvolver uma autoimagem distorcida e intensificar a sensação de inadequação prejudicando a percepção da QV dos indivíduos (GOMES *et al.*, 2019).

Corso em 2016 buscando avaliar o impacto da cirurgia ortognática na QV de pacientes com DDF encontrou, após avaliação em três tempos (pré-operatório, pós-operatório de um mês e pós-operatório de três meses) utilizando o instrumento OHIP-14, que as mulheres apresentam um impacto negativo na percepção da QV em todos os períodos, mesmo os valores de impacto negativo diminuindo consideravelmente com o passar do tempo no pós operatório (CORSO *et al.*, 2016).

Estudo de Gabardo em 2019 avaliando a percepção da QV de paciente pós-operatório em relação ao pré-operatório de cirurgia ortognática encontrou que mulheres apresentavam em relação aos homens um impacto positivo na QV quando da realização do procedimento para correção das DDFs (GABARDO *et al.*, 2019). Demonstrando que a percepção da QV está intrinsecamente relacionada ao sexo do paciente.

1.2.3. PERFIL FACIAL

A classificação de perfil de Capelozza (2004), (também conhecida como classificação do padrão facial) analisa o perfil facial dos indivíduos a partir das visões lateral e frontal. A classificação determina os seguintes padrões: Perfil I, Perfil II e Perfil III. O Perfil I é definido como o padrão de normalidade facial, o qual é caracterizado por um bom e equilibrado posicionamento da maxila e mandíbula. Nesse padrão pode haver má oclusão, porém sem associação com alterações esqueléticas (tanto na forma sagital como vertical) que promovam DDFs. Diferente do Perfil I, os Perfis II e III são caracterizados por apresentarem discrepâncias sagitais entre maxila e mandíbula, principalmente quando realizada avaliação facial lateral. As alterações na oclusão presentes geralmente são consequências dessas discrepâncias. No Perfil II, há um degrau sagital positivo entre a maxila e a mandíbula,

sendo o Perfil III caracterizado por um degrau sagital negativo entre a maxila e a mandíbula (REIS *et al.*, 2006; CAPELOZZA FILHO., 2004).

O perfil facial dos indivíduos pode também alterar a QV de indivíduos que serão submetidos a cirurgia ortognática. Gabardo e colaboradores (2019) em estudo avaliando a percepção da qualidade de vida de pacientes ortocirúrgicos não encontraram relação entre os perfis faciais e sua influência na percepção da QV de pacientes com DDFs (GABARDO *et al.*, 2019). Jovic e colaboradores (2016) quando compararam os Perfis I, II e III observaram que o Perfil III foi o considerado menos harmônico pelos pacientes, sendo que as mulheres consideraram os Perfil I e Perfil II como esteticamente mais agradáveis (JOVIC *et al.*, 2016).

Sebastiani e colaboradores, em 2020, encontraram que indivíduos com perfil II e perfil III, quando comparados a indivíduos sem DDF, apresentaram quatro vezes mais risco de apresentar um impacto negativo na percepção da QV, não somente relacionados a estética facial, mas também a problemas funcionais e distúrbios da articulação temporomandibular (SEBASTIANI *et al.*, 2020).

1.2.4. ASSIMETRIA FACIAL

Outro fator que pode alterar a percepção do QV é a presença de assimetria facial. A região do mento na mandíbula tem maior efeito em determinar a aparência facial (MICHIELS *et al.*, 1994).

Corso em 2016 observou em estudo avaliando a QV de pacientes submetidos a cirurgia ortognática que em pacientes com deformidades transversais na mandíbula ocorreu uma menor redução do impacto negativo que a DDF exercia na QV dos indivíduos, sendo que outras DDFs tiveram uma maior redução do impacto negativo na QV no período pós-operatório de cirurgia ortognática (CORSO *et al.*, 2016).

Gabardo (2019) em estudo avaliando a percepção da qualidade de vida de pacientes com DDFs encontrou amostra composta de 24,5% dos participantes da pesquisa como apresentando assimetria facial. No entanto, não ocorreu relação entre o fator assimetria facial como uma predisposição a um impacto negativo na percepção da QV dos indivíduos (Gabardo *et al.*, 2019)

1.2.5 POLIMORFISMOS GENÉTICOS

A percepção dos pacientes sobre a QV também apresenta influência de aspectos genéticos. Sprangers et al (2009) identificaram a complexidade das variáveis genéticas, considerando a quantidade potencial dos genes, as interações entre os mesmos e as interferências de fatores ambientais (estilo de vida) sob estes genes relacionados a QV (SPRANGER *et al.*, 2009).

Estudo de Spranger e colaboradores, em 2009, apresentou o papel das variáveis genéticas nos resultados de QV relatados pelos pacientes. Os objetivos do estudo foram o desenvolvimento de uma lista de potenciais vias biológicas, genes e variantes genéticas envolvidas nas percepções de QV, tomando por base as informações genéticas disponíveis e projetar uma agenda afim de investigar e validar determinados genes e variantes genéticas e QV, criando um conjunto de dados. Os autores inicialmente identificaram cinco resultados primários relacionados a percepção da QV pelos indivíduos (efeito psicológico negativo, efeito psicológico positivo, autoavaliação de saúde física, dor e fadiga). Após a identificação desses fatores os autores listaram as potenciais vias biológicas, genes e variantes genéticas possivelmente envolvidas nos resultados de QV (SPRINGER *et al.*, 2009).

Alguns estudos do nosso grupo já estão avaliando alguns genes que podem estar associados a percepção da QV em pacientes com DDF. Estudo realizado por Gabardo em 2019 em pacientes submetidos a cirurgia ortognática observou que pacientes mulheres e polimorfismos nos genes *ANKK1* estavam relacionados a percepções de impactos positivos na QV dos indivíduos nos períodos pós-operatórios em relação aos períodos pré-operatórios (GABARDO *et al.*, 2019).

Sebastiani, em 2020, em seu estudo avaliando a QV em pacientes com DDF, observou que polimorfismos genéticos na interleucina-6 (IL6) estão relacionados a um impacto negativo na QV dos pacientes candidatos a cirurgia ortognática (SEBASTIANI *et al.*, 2020). Também os polimorfismos relacionados a interleucina 1 alfa já foram associados a um risco significativamente maior de desconforto psicológico entre paraatletas quando avaliada a QV relacionada à saúde bucal (HELD *et al.*, 2021).

Nosso grupo já o encontrou também o gene *FKBP Prolyl Isomerase 5 (FKBP5)* associado a uma maior intensidade de desconforto cirúrgico na extração de terceiros molares (REIS *et al.*, 2021). Diante disso, entendemos que esse gene é um potencial candidato a interferir na percepção da QV de pacientes que serão submetidos a cirurgia ortognática.

O *FKBP5* é um gene membro da família das proteínas imunofilinas que está diretamente associado a imunorregulação e aos processos celulares básicos relacionados ao fluxo de proteínas. Tal gene interage de forma funcional com complexos hetero-oligoméricos de receptores de progesterona. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/genes/2289/>).

O *FKBP5* está localizado no cromossomo 6 (6p21.31), formado por 13 exons e abrange em média 155kb (ARNONE *et al.*, 2021; ZANNAS *et al.*, 2016), é uma co-chaperona que está relacionada com a sensibilidade do receptor de glicocorticoide ao cortisol. Os alelos que estão relacionados à expressão excessiva de *FKBP5* melhoram a resistência do receptor de glicocorticoide ao cortisol e diminuem a eficiência do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Desta forma, o gene *FKBP5* contribui para a regulação do estresse (NOLD *et al.*, 2020; ZANNAS *et al.*, 2016), sendo relacionado com a etiologia de transtornos de humor como a bipolaridade, ansiedade e depressão (ARNONE *et al.*, 2021; REIS *et al.*, 2021).

Para analisar a expressão do gene *FKBP5* e sua relação com o estresse, H. Ryu (2021) em experimento com camundongos, demonstrou que quando os animais não apresentavam expressão do gene *FKBP5* durante exposição ao estresse agudo, não ocorria aumento nos níveis de glicocorticóides endógenos, o que ocasionou uma diminuição nos comportamentos depressivos (H RYU *et al.*, 2021). Estudos relatam que eventos estressantes aumentam os níveis de glicocorticóides, que ativam os receptores para tal substância e posteriormente induzem a expressão da proteína *FKBP5* (H RYU *et al.*, 2021; GUIDOTTI *et al.*, 2013). O alelo rs1360780, localizado na posição 35639794 (GRCh. P13) já foi associado a um aumento na hiper-regulação de *FKBP5* induzido por receptores de glicocorticóides (H RYU *et al.*, 2021). Já o alelo rs3800373, localizado na posição 35574699 (GRCh38. P13), está associado com o risco dos indivíduos de apresentar transtornos depressivos, além de ter sido relacionado a suicídio consumado (HERNANDES-DIAZ *et al.*, 2019).

Brant (2020) em estudo para avaliar a depressão em pacientes com doença cardíaca coronariana também observou que polimorfismo de nucleotídeo único estava associado a sintomas depressivos em pacientes cardiopatas (BRANT *et al.*, 2020). É observado que, quando o indivíduo faz uso contínuo de antidepressivos, temos uma quantidade menor nos níveis de *FKBP5* em comparação com indivíduos que não utilizam tal medicamento (GUIDOTTI *et al.*, 2013).

Tal gene foi associado a transtornos pós-traumáticos (VANDREBROUCKE *et al.*, 2007), transtornos depressivos (HERNANDEZ-DIAZ *et al.*, 2019) e ansiedade (HETTEMA *et al.*, 2001). No entanto, não encontramos na literatura estudos correlacionando polimorfismos do gene *FKBP5* com autopercepção da QV em pacientes com DDFs. Por esse motivo o gene *FKBP5* é um gene candidato a uma pior percepção da QV pelos pacientes com DDFs.

Quando avaliamos os polimorfismos associados ao gene *FKBP5* podemos fazer uso de modelos distintos, o modelo aditivo e os modelos dominante e recessivo. O modelo aditivo é geralmente empregado em associação genômica e codifica os alelos “AA”, “Aa” e “aa”. Já o modelo dominante é aquele em que ao menos um alelo de tamanho maior “A” está presente (AA e Aa) sendo o modelo recessivo quando ao menos um alelo menor está presente (Aa e aa). Os modelos dominante e recessivo podem ser uma alternativa ao modelo aditivo (LIU *et al.*, 2021).

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

Avaliar os fatores associados à percepção da qualidade de vida em pacientes que serão submetidos à cirurgia ortognática.

2.2 ESPECÍFICOS

Analisar a relação entre a percepção da qualidade de vida com idade, sexo, perfil facial e assimetria facial em pacientes que serão submetidos à cirurgia ortognática;

Avaliar a associação entre polimorfismos genéticos do *FKBP5* e a percepção da qualidade de vida dos pacientes que serão submetidos à cirurgia ortognática.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO E AMOSTRA

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Positivo (UP) em coparticipação com a Universidade Federal do Paraná (UFPR) sob parecer CAAE 69240817.7.0000.0093 (Anexo I). O estudo transversal observacional seguiu as diretrizes da Declaração de Fortalecimento do Relatório de Estudos da Associação Genética (STREGA) (Anexo II).

Para este estudo foram incluídos como participantes, indivíduos maiores de 18 anos, que aceitaram participar voluntariamente desse estudo após assinarem e concordarem com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo III), de ambos os sexos, com deformidade dentofacial e que seriam submetidos a cirurgia ortognática. Foram excluídos da pesquisa pacientes sindrômicos, indivíduos que já haviam passado por cirurgia ortognática prévia, pacientes fissurados e pacientes com histórico de trauma facial.

Os pacientes foram convidados a participar do estudo no período de maio de 2018 a outubro de 2019.

3.2 AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

As variáveis idade e sexo foram coletadas através de ficha clínica previamente preenchida durante anamnese do paciente.

A classificação de perfil de Capellozza (2004), (também conhecida como classificação do padrão facial) foi a utilizada. Tal classificação analisa o perfil facial de uma pessoa a partir das visões lateral e frontal. A classificação determina os seguintes padrões: Perfil I, Perfil II e Perfil III, que foram avaliados em ambiente clínico em visão frontal e lateral por cirurgiões treinados. Perfil I, Perfil II e Perfil III. O Perfil I é definido como o padrão de normalidade facial, o qual é caracterizado por um bom e equilibrado posicionamento da maxila e mandíbula. Nesse padrão pode haver má oclusão, porém sem associação com alterações esqueléticas (tanto na forma sagital como vertical) que promovam DDFs. Diferente do Perfil I, os Perfis II e III são caracterizados por apresentarem discrepâncias sagitais entre maxila e mandíbula, principalmente quando realizada avaliação facial lateral. As alterações na oclusão presentes geralmente são consequências dessas discrepâncias. No Perfil II, há um degrau

sagital positivo entre a maxila e a mandíbula, sendo o Perfil III caracterizado por um degrau sagital negativo da maxila em relação a mandíbula.

A assimetria facial foi classificada como presente ou ausente. Considerou-se como assimetria facial, desvios de linha média da mandíbula com mais de 4 mm da linha média da maxila (BAEK *et al.*, 2007).

3.3 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

A QV foi avaliada através do questionário *Orthognathic Quality of Life Questionnaire* (OQLQ) (Apêndice 1) uma semana antes da realização da cirurgia ortognática. Os questionários foram autoaplicados aos pacientes e respondidos de próprio punho. Em todo momento um pesquisador estava a postos para fornecer quaisquer esclarecimentos de dúvidas por parte dos participantes da pesquisa.

3.3.1 OQLQ

O instrumento OQLQ mensura a QV dos indivíduos submetidos a tratamentos ortocirúrgicos de acordo com suas próprias percepções. Sua versão original foi desenvolvida por Cunningham et al em 2000 e validada no ano de 2002 pelos mesmos autores. No ano de 2011 foi traduzido e validado para o português por Bortoluzzi et al.

O OQLQ mensura a QV dos indivíduos submetidos a tratamentos ortocirúrgicos de acordo com suas próprias percepções e consiste em sua totalidade em 22 itens divididos em quatro domínios, sendo que o Domínio 1, corresponde a percepção sobre a Estética facial (perguntas 1, 7, 14 e 20), o Domínio 2 à Função Oral (perguntas 2, 3, 4 e 6), Domínio 3 à Consciência da deformidade (perguntas 8, 9, 10, 11, 12 e 13) e o Domínio 4, correspondendo aos Aspectos sociais da deformidade (Perguntas 5, 15, 16, 17, 18, 19, 21 e 22).

A pontuação pode variar de 0 a 88 pontos quando somados todos os domínios, os escores do instrumento não foram categorizados. A pontuação demonstra o impacto que a deformidade dentofacial representa na QV do paciente, sendo uma maior pontuação indicativa de um maior impacto negativo na QV.

3.4 COLETA DO MATERIAL GENÉTICO

O DNA foi coletado a partir de células epiteliais da mucosa bucal, após bochecho pelo paciente com solução de glicose a 3%, por 2 minutos. Após o bochecho, foi

realizada leve raspagem da mucosa jugal com espátula de madeira esterilizada e purificada com acetato de amônio a 10M e EDTA a 1Mm, foram avaliados polimorfismos associados ao gene *FKBP5* (*rs3800373* e *rs1360780*) (Tabela 1).

Tabela 1: Polimorfismos de nucleotídeo único estudados.

GENE	POLIMORFISMO	LOCUS	TROCA DE BASE	FAM*
<i>FKBP5</i>	<i>rs3800373</i>	6P.21.32	C/A	C = 0,32867 A = 0.67133
	<i>rs1360780</i>		T/C	T = 0.33611 C = 0.66389

Fonte: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/genes/2289/>

*FAM = Frequência alélica mínima.

Os pacientes foram genotipados para os tagSNP por meio da técnica PCR em tempo real (Applied Biosystems 7500 Real-Time PCR System), com uso de tecnologia TaqMan™ (Applied Biosystems).

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados da pesquisa foram analisados com o programa de computador Statistical Package for Social Science® (SPSS; versão 21.0; SPSS inc. Chicago, IL - EUA), com nível de significância de 5%. A variável idade foi dicotomizada de acordo com a mediana e os testes de Kruskal-Wallis e U de Mann-Whitney foram utilizados para comparação entre os grupos, também foi utilizado o coeficiente de correlação de Espearman (Anexo IV). Para calcular o equilíbrio de Hardy-Weinberg foi utilizado o teste Qui-Quadrado.

4. ARTIGO

4.1 – ARTIGO – VERSÃO EM PORTUGUÊS:

INFLUÊNCIA DO SEXO E POLIMORFISMOS NO *FKBP5* ASSOCIADOS A PERCEPÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM DEFORMIDADES DENTOFACIAIS.

Resumo:

Objetivos: Avaliar os fatores associados à percepção da Qualidade de Vida (QV) em pacientes que serão submetidos à cirurgia ortognática. **Desenho do estudo:** Caracteriza-se como estudo transversal observacional com 91 participantes, entre 18 e 64 anos em duas Universidades de Curitiba, no período de 18 meses. A percepção da QV dos pacientes foi avaliada através do Orthognathic Quality of Life Questionnaire (OQLQ). Também foram catalogados dados individuais dos participantes como sexo, idade, perfil facial e assimetria facial. O DNA foi coletado através de células da mucosa bucal. Dois marcadores para o gene *FKBP5* foram genotipados. Os dados foram submetidos à análise estatística, com nível de significância de 5%. **Resultados:** Observou-se que as mulheres apresentaram uma pior percepção da QV geral quando comparadas aos homens ($p = 0,019$). Além disso, as mulheres apresentaram pior percepção da QV nos domínios “Função Oral” ($p = 0,032$) e “Consciência da deformidade” ($p = 0,009$). No modelo dominante, os indivíduos com o alelo C para o marcador rs1360780 apresentaram uma pior percepção da QV no domínio “Estética facial” ($p = 0,037$). **Conclusão:** Mulheres apresentam um impacto negativo na QV em relação aos homens. Indivíduos com genótipo CC/CT também apresentaram um impacto negativo na percepção da QV quando comparados a indivíduos com genótipo TT.

Palavras-chave: Qualidade de vida; Polimorfismo genético; Cirurgia ortognática; Deformidades dentofaciais; Cirurgia Bucal.

Introdução:

Estima-se que em torno de 20% da população mundial apresente alguma deformidade dentofacial (DDFs).¹ Consideram-se DDFs alterações na proporção facial e maloclusões que influenciam na Qualidade de Vida (QV) dos indivíduos² o que interfere negativamente na estética, na função oclusal e no comportamento biopsicossocial.³

O tratamento preconizado para tais DDFs é idealmente o ortocirúrgico, realizando movimentações ósseas durante a cirurgia ortognática na maxila, mandíbula e/ou mento.⁴ Além de corrigir a oclusão, a cirurgia ortognática gera melhorias nas funções articulares, musculares, fonéticas e respiratórias.^{5,6} Em estudo de Bergamaschi e colaboradores, em 2021, foi observado que a cirurgia ortognática teve um impacto positivo na qualidade de vida relacionada à saúde bucal em indivíduos com perfil II, além de melhorar as dores crônicas e articulares dos indivíduos.⁷ Todos esses aspectos interferem na QV dos indivíduos.⁶

A QV é considerada a percepção de um indivíduo sobre seus valores e seus projetos de vida, relacionados culturalmente com suas expectativas, objetivos e preocupações.⁸ Por seu conceito amplo, a QV apresenta significados distintos para cada indivíduo, o que dificulta a sua mensuração.⁹ Um instrumento capaz de quantificar e mensurar a QV dos indivíduos submetidos aos tratamentos ortocirúrgicos é o *Orthognathic Quality of Life Questionnaire* (OQLQ), criado e publicado no ano de 2000, validado em 2002,^{10,11} traduzido e validado para a língua portuguesa em 2011.¹²

Diversos fatores podem afetar a percepção da QV em pacientes com DDF entre eles a idade¹³ e o sexo.^{13,14,15} Fatores clínicos como o tipo de perfil facial^{16,17} e a assimetria também podem interferir.

Outro fator que tem se mostrado associado a percepção da QV são polimorfismos em genes específicos.¹⁸ Em pacientes submetidos a cirurgia ortognática foram observados polimorfismos nos genes *ANKK1* estavam relacionados a percepções de impactos positivos na QV dos indivíduos.¹⁶ Estudo desenvolvido por Sebastiani e colaboradores, em 2020, avaliou a percepção da QV em pacientes que necessitavam de cirurgia ortognática por meio da utilização do questionário de Perfil

de Impacto na Saúde Bucal (OHIP-14) em associação com a Interleucina-6 (IL-6) e obteve como resultado que a IL-6 estava envolvida em uma piora da percepção da QV dos pacientes avaliados.¹⁴ Também os polimorfismos relacionados a interleucina 1 alfa já foram associados a um risco significativamente maior de desconforto psicológico entre paraatletas quando avaliada a QV relacionada à saúde bucal.¹⁹

Nosso grupo já o encontrou também o gene *FKBP Prolyl Isomerase 5 (FKBP5)* associado a uma maior intensidade de desconforto cirúrgico na extração de terceiros molares.²⁰ Diante disso, entendemos que esse gene é um potencial candidato a interferir na percepção da QV de pacientes que serão submetidos a cirurgia ortognática. O *FKBP5* é um gene membro da família das proteínas imunofilinas que está diretamente associado a imunorregulação e aos processos celulares básicos relacionados ao fluxo de proteínas. Tal gene foi associado a transtornos pós-traumáticos,²¹ transtornos depressivos²² e ansiedade.²³

A percepção da QV já foi previamente estudada em pacientes com DDFs; no entanto, a literatura é escassa quando se avalia a percepção da QV através do questionário OQLQ. Além disso, até o presente momento, não encontramos avaliação do papel do gene *FKBP5* na percepção da QV em indivíduos com DDF. Sendo assim, o objetivo desse estudo é avaliar os fatores associados à percepção da QV em pacientes que serão submetidos à cirurgia ortognática.

Material e Métodos:

Considerações éticas:

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Positivo (UP) em coparticipação com a Universidade Federal do Paraná (UFPR) sob parecer CAAE 69240817.7.0000.0093. Todos os participantes concordaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O estudo transversal observacional seguiu as diretrizes da Declaração de Fortalecimento do Relatório de Estudos da Associação Genética (STREGA) (anexo III).

Desenho do Estudo e participantes:

Esse estudo caracteriza-se como transversal observacional. Foram incluídos indivíduos maiores de 18 anos, de ambos os sexos e com deformidade dentofacial que serão submetidos a cirurgia ortognática. Foram excluídos da pesquisa pacientes sindrômicos, indivíduos que já haviam passado por cirurgia ortognática prévia, com fissura labiopalatal, pacientes com histórico de trauma facial e indivíduos com dimorfia facial. Os pacientes foram convidados a participar do estudo no período de julho de 2019 a janeiro de 2021.

A seleção da amostra foi determinada através de demanda espontânea dos serviços. As variáveis idade, sexo, perfil facial e assimetria facial foram coletadas. A assimetria facial foi classificada como presente ou ausente. A classificação de perfil de Capelozza (2004) (Também conhecida como classificação do padrão facial) foi a utilizada. Tal classificação analisa o perfil facial de uma pessoa a partir das visões lateral e frontal. A classificação determina os seguintes padrões: Perfil I, Perfil II e Perfil III,²⁴ que foram avaliados por cirurgiões sêniores treinados. No que se refere a assimetria facial, considerou-se para o estudo desvios de linha média da mandíbula maiores que 4 mm da linha média da maxila.²⁵

Avaliação da Qualidade de Vida (QV):

A QV foi avaliada através do Orthognathic Quality of Life Questionnaire (OQLQ) no período anterior a cirurgia ortognática, durante a fase final do preparo ortodôntico (Apêndice 1). O instrumento foi autoaplicado aos pacientes e respondido de próprio punho. Em todo momento um pesquisador estava disponível para fornecer quaisquer esclarecimentos de dúvidas por parte dos participantes da pesquisa.

O OQLQ mensura a QV dos indivíduos submetidos a tratamentos ortocirúrgicos de acordo com suas próprias percepções e consiste em sua totalidade em 22 itens divididos em quatro domínios, sendo que o Domínio 1, corresponde a percepção sobre a Estética facial (perguntas 1, 7, 14 e 20; o Domínio 2 à Função Oral (perguntas 2, 3, 4 e 6); o Domínio 3 à Consciência da deformidade (perguntas 8, 9, 10, 11, 12 e 13); e o Domínio 4, correspondendo aos Aspectos sociais da deformidade (Perguntas 5, 15, 16, 17, 18, 19, 21 e 22).

A pontuação pode variar de 0 a 88 pontos quando somados todos os domínios. Ela demonstra o impacto que a deformidade dentofacial representa na QV do paciente, sendo que uma maior pontuação indica um maior impacto negativo na QV.

Coleta do Material Genético:

O DNA foi coletado a partir de células epiteliais da mucosa bucal, após bochecho pelo paciente com solução de glicose a 3%, por 2 minutos. Após o bochecho, foi realizada leve raspagem da mucosa jugal com espátula de madeira esterilizada e purificada com acetato de amônio a 10M e EDTA a 1Mm, foram avaliados polimorfismos associados ao gene *FKBP5* (rs3800373 e rs1360780) (Tabela 1).

Tabela 1: Polimorfismos de nucleotídeo único estudados.

GENE	POLIMORFISMO	LOCUS	TROCA DE BASE	FAM*
FKBP5	rs3800373	6P.21.32	C/A	C = 0,32867
				A = 0,67133
	rs1360780		T/C	T = 0,33611
				C = 0,66389

Fonte: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/genes/2289/>

*FAM = Frequência alélica mínima.

Os pacientes foram genotipados para os tagSNP por meio da técnica PCR em tempo real (Applied Biosystems 7500 Real-Time PCR System), com uso de tecnologia TaqMan™ (Applied Biosystems).

Análise estatística:

Os dados da pesquisa foram analisados com o programa de computador Statistical Package for Social Science® (SPSS; versão 21.0; SPSS inc. Chicago, IL - EUA), com nível de significância de 5%. A variável idade foi dicotomizada de acordo com a mediana e os testes de Kruskal-Wallis e U de Mann-Whitney foram utilizados para comparação entre os grupos, também foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman. Para calcular o equilíbrio de Hardy-Weinberg foi utilizado o teste Qui-Quadrado.

Resultados:

Um total de 91 pacientes com DDF foram incluídos nesse estudo. No que se refere ao sexo, 65,9% (n = 60) eram do sexo feminino e 34,1% (n = 31) do sexo masculino. A mediana (mínimo – máximo) da idade dos participantes foi de 28 (18 – 64).

Desses 91 participantes, todos foram inseridos nas análises de relação da percepção da QV, através do OQLQ, com os fatores idade, sexo, perfil facial e assimetria facial. Quando da avaliação genética o número de participantes foi no total 71 (20 participantes foram excluídos devido à ausência e/ou alterações no processamento do DNA).

Quando realizamos a dicotomização em dois grupos em relação ao OQLQ geral e seus domínios, não foi observado diferença estatisticamente significativa entre os escores ($p > 0,05$). Quando realizado o teste de correlação de Spearman não foi possível observar nenhuma correlação entre a idade e o OQLQ geral e nenhum dos seus domínios. Quando da análise do OQLQ em relação ao sexo do paciente foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os escores atribuídos para os grupos (masculino ou feminino) em relação a três de seus domínios. Entre os escores gerais do OQLQ, os pacientes do sexo feminino apresentaram uma maior pontuação quanto a percepção da qualidade de vida [42,4 (3 -87)] quando comparados aos pacientes do sexo masculino [27 (3 – 76)] ($p < 0,019$) demonstrando um impacto negativo na percepção da . Em relação aos domínios específicos do OQLQ foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para “Função Oral” ($p < 0,032$) e “Consciência da deformidade” ($p < 0,009$). Em todos os domínios onde ocorreu significância, os escores foram maiores (QV pior OQLQ) no grupo feminino em relação ao grupo masculino (Tabela 2).

Tabela 02. Associação entre OQLQ, idade e sexo dos pacientes com DDF.

	Idade			Sexo		
	≤ 28 anos Mediana (mín – máx)	> 28 anos Mediana (mín – máx)	Valor de <i>p</i>	Masculino Mediana (mín – máx)	Feminino Mediana (mín – máx)	Valor de <i>p</i>
OQLQ GERAL	40 (6 – 83)	37,5 (3 – 87)	0,563	27 (3 – 76)	42,4 (3 – 87)	0,019
Estética Facial	10 (1 – 16)	10,5 (0 – 16)	0,775	7 (1 – 16)	11 (0 – 16)	0,056
Função Oral	8 (0 – 16)	9,5 (0 – 20)	0,217	7 (0 – 15)	9,5 (1 – 20)	0,032
Consciência da Deformidade	13,5 (0 – 24)	10 (0 – 24)	0,264	8 (0 – 23)	15 (0 – 24)	0,009
Aspectos sociais da Deformidade	11,5 (0 – 32)	6 (0 – 32)	0,519	5 (0 – 28)	11,5 (0 – 32)	0,072

Nota: Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes, com valor de significância de 0,05. Valores em negrito indicam diferença estatística.

Na avaliação da percepção da QV – OQLQ – por parte dos integrantes da pesquisa em relação aos perfis faciais (Perfil I, Perfil II e Perfil III) e assimetrias faciais (Presentes ou ausentes) não foi observada diferença estatisticamente significativa, conforme resultados apresentados na Tabela 3.

Tabela 03. Associação entre OQLQ, perfil facial e assimetria facial em pacientes com DDF.

	Perfil Facial			Valor de <i>p</i>	Assimetria Facial		Valor de <i>p</i>
	Perfil I Mediana (mín – máx)	Perfil II Mediana (mín – máx)	Perfil III Mediana (mín – máx)		Ausente Mediana (mín – máx)	Presente Mediana (mín – máx)	
OQLQ Geral	20 (10 – 64)	40 (3 – 87)	47 (3 – 81)	0,159	38 (3 – 87)	52,5 (3 – 70)	0,333
Estética Facial	8 (2 – 15)	10 (0 – 16)	12 (1 – 16)	0,287	10 (0 – 16)	12,5 (1 – 16)	0,128
Função oral	5 (2 – 12)	8 (1 – 16)	9 (0 – 20)	0,150	9 (1 – 20)	7,5 (0 – 14)	0,074
Consciência da deformidade	7 (2 – 9)	12 (0 – 24)	15 (0 – 23)	0,319	10 (0 – 24)	15 (0 0 23)	0,270
Aspectos sociais da deformidade	3 (1 – 25)	10 (0-32)	12 (0 – 32)	0,305	9 (0 – 32)	15 (0 – 28)	0,309

Nota: Teste Kruskal-Wallis de amostras independentes para perfil facial e U de Mann-Whitney para assimetria facial, com valor de significância de 0,05. Valores em negrito indicam diferença estatística.

As frequências genóticas dos polimorfismos do gene *FKBP5* estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberd (dados não mostrados). Para o polimorfismo genético rs3800373, não houve diferença estatisticamente significativa tanto para o OQLQ geral quanto para seus domínios ($p > 0,05$) (Tabela 4). Para o polimorfismo genético rs1360780, no modelo dominante, no domínio “Estética facial”, indivíduos com o alelo C apresentara, uma pior percepção da QV quando comparados a indivíduos com genótipo TT ($p = 0,037$) (Tabela 5).

Tabela 04 - Associação entre qualidade de vida com polimorfismo rs1360780

FKBP5 – rs1360780 (n = 71)

Domínios OQLQ	Modelo Aditivo Mediana (Min – Max)		Valor de p	Modelo Dominante Mediana (Min – Max)		Valor de p	Modelo Recessivo Mediana (Min – Max)		Valor de p	
	CC	CT		TT	CC/CT		TT	CC		CT/TT
OQLQ Geral	39 (3 – 83)	40 (3 – 76)	30,5 (9 – 53)	0,279	39,5 (3 – 83)	30,5 (9 – 53)	0,110	39 (3 – 83)	37 (3 – 76)	0,504
Estética Facial	10 (1 – 16)	11 (1 – 16)	6,5 (1 – 12)	0,107	10 (1 – 16)	6,5 (1 – 12)	0,037	10 (1 – 16)	10 (1 – 16)	0,606
Função Oral	8 (0 – 20)	9 (0 – 14)	8,5 (2 – 12)	0,948	8 (0 – 20)	8,5 (2 – 12)	0,753	8 (0 – 20)	9 (0 – 14)	0,840
Consciência da Deformidade	11 (0 – 24)	15 (0 – 23)	9 (0 – 16)	0,233	12 (0 – 24)	9 (0 – 16)	0,096	11 (0 – 24)	12 (0 – 23)	0,749
Aspectos sociais da Deformidade	11 (0 – 31)	7 (0 – 28)	5,5 (0 – 13)	0,433	9 (0 – 31)	5,5 (0 – 13)	0,208	11 (0 – 31)	7 (0 – 28)	0,434

Nota: Teste Kruskal-Wallis e U de Mann-Whitney de amostras independentes com significância de 0,05.

Tabela 05 - Associação entre qualidade de vida com polimorfismo rs3800373

FKBP5 – rs3800373 (n = 71)

Domínios OQLQ	Modelo Aditivo Mediana (Min – Max)		Valor de p	Modelo Dominante Mediana (Min – Max)		Valor de p	Modelo Recessivo Mediana (Min – Max)		Valor de p
	AA	AC CC		AA/AC	CC		AA	AC/CC	
OQLQ Geral	42,5 (3 – 83)	37 (3 – 76) 30,5 (9 – 53)	0,312	39,5 (3 – 83) 30,5 (9 – 53)	0,210	42,5 (3 – 83) 36,5 (3 – 76)	0,221		
Estética Facial	10 (1 – 16)	10,5 (1 – 16) 6,5 (1 – 12)	0,169	10 (1 – 16) 6,5 (1 – 12)	0,064	10 (1 – 16) 9 (1 – 16)	0,351		
Função Oral	8 (0 – 20)	7 (0 – 14) 9,5 (6 – 12)	0,599	8 (0 – 20) 9,5 (6 – 12)	0,437	8 (0 – 20) 7 (0 – 14)	0,713		
Consciência da Deformidade	11 (0 – 24)	12 (0 – 23) 9 (0 – 16)	0,394	11,5 (0 – 24) 9 (0 – 16)	0,178	11 (0 – 24) 11 (0 – 23)	0,523		
Aspectos sociais da Deformidade	12 (0 – 32)	6,5 (0 – 28) 5,5 (0 – 13)	0,326	9 (0 – 32) 5,5 (0 – 13)	0,327	12 (0 – 32) 6,5 (0 – 28)	0,166		

Nota: Teste Kruskal-Wallis e U de Mann-Whitney de amostras independentes com significância de 0,05.

Discussão:

Com o presente estudo foi possível avaliar diversos fatores que podem estar associados com a percepção da QV em indivíduos com DDFs que serão submetidos a cirurgia ortognática. Sabe-se que a QV é um conceito amplo e que atualmente existe a necessidade de se aplicar instrumentos mais específicos de acordo com determinada condição de saúde apresentada pelos indivíduos. Instrumentos com uso já consagrados na literatura como o OHIP-49, OHIP-14 e o SF-36 se apresentam como instrumentos genéricos, que fornecem apenas um resumo da saúde geral do paciente.¹¹ Assim, o uso de instrumentos específicos como o OQLQ, que enfocam em uma determinada alteração ou em um grupo distinto de pacientes pode ser mais factível e acurado para avaliar a QV relacionada as DDFs. Em sua grande maioria, os estudos buscam demonstrar se ocorreu ou não impacto na percepção da QV nos pacientes com DDF entre o pré e o pós-operatório.^{26,27} O nosso estudo, no entanto, buscou abranger diferentes fatores, inclusive os genéticos, que podem estar relacionados a percepção da QV no pré-operatório de pacientes que serão submetidos a cirurgia ortognática. De acordo com nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo que avalia a possível influência de polimorfismos genéticos no gene *FKBP5* com o OQLQ.

A idade do paciente é um fator que parece não estar relacionada com qualquer impacto na percepção da QV dos indivíduos com DDF. Mesmo após a realização da cirurgia ortognática a idade não se apresenta como um fator associado que possa alterar ou estar relacionado com a percepção da QV.²⁸ No entanto, Bertoluzzi (2019) utilizando o OQLQ, encontrou que a idade dos pacientes com DDF produziu impactos distintos na percepção da QV dos participantes da pesquisa. Quanto maior é a idade do paciente, maior é o impacto negativo que a DDF exerce sobre a QV.¹³ Gabardo (2019) também encontrou relação entre a percepção da QV e a idade dos pacientes, utilizando o WHOQOL-beef observou que indivíduos mais jovens (<30 anos) não apresentavam melhora significativa no domínio físico do questionário após intervenção cirúrgica, contrário ao resultado encontrado em pacientes com maior idade.¹⁶ No nosso estudo, não encontramos associação, o que pode estar relacionado a mediana de idade dos pacientes que procuram atendimento ortocirúrgico para correção das DDFs em nosso serviço.

Um dado que aparece ser de consenso na literatura é que as mulheres apresentam impacto negativo na percepção da QV quando comparadas aos homens. Stables (2015) realizou estudo para avaliar a percepção da QV dos indivíduos que foram encaminhados para a realização da cirurgia ortognática utilizando o OQLQ e encontrou que as mulheres apresentavam impacto negativo na percepção da QV quando comparadas aos homens.²⁹ Estudo de Sun e colaboradores (2018) observou que após o procedimento cirúrgico são encontrados valores menores relacionados aos domínios do OQLQ, o que demonstra que a cirurgia ortognática tem um impacto positivo na percepção da QV nos indivíduos pós cirúrgicos.³⁰ No nosso estudo, encontramos que as mulheres apresentam impacto negativo na percepção da QV quando comparada aos homens, resultado parecido com o encontrado por Gomes e colaboradores (2019), que concluíram que a influência da mídia e a busca por padrões de beleza podem levar as pacientes a desenvolver uma autoimagem distorcida e intensificar a sensação de inadequação prejudicando a percepção da QV dos indivíduos.¹⁵

Quando comparamos o tipo do perfil facial com os dados obtidos após respostas do OQLQ não observamos associação com a percepção da QV. Em estudo de Gabardo e colaboradores (2019), não foi encontrada relação entre os perfis faciais e sua influência na QV de pacientes com DDF.¹⁶ Esses resultados são semelhantes ao do nosso estudo. Jovic e colaboradores (2016) quando compararam os perfis I, II, e III observaram que o perfil III foi o considerado menos harmônico pelos pacientes e que as mulheres consideraram os perfis I e perfis II como esteticamente mais agradáveis.¹⁷

Estudo de Liu e colaboradores (2019) avaliando o impacto da saúde bucal e a percepção da QV de indivíduos em tratamento ortodôntico com assimetria facial não observou impactos na QV dos indivíduos quando comparados a grupo controle sem assimetria.³¹ Gabardo (2019) em estudo avaliando o impacto na QV de pacientes com assimetria facial não encontrou associação entre os fatores,¹⁶ resultados semelhantes aos encontrados no presente estudo, onde não observamos correlação entre a assimetria facial e o impacto na QV dos pacientes estudados.

Mais recentemente tem se observado que o componente genético do paciente, com a presença de polimorfismos de bases nitrogenadas específicas, pode impactar a percepção da QV de pacientes com DDF. Sprangers et al (2009) identificaram a complexidade das variáveis genéticas relacionadas a percepção da QV.¹⁸ O nosso grupo já encontrou o gene ANKK1 relacionado a percepção da QV, estando o mesmo associado à depressão e a ansiedade,¹⁶ Também observou-se que o IL-6 estava envolvido nos domínios relacionados ao desconforto psicológico, a incapacidade social e aos domínios de deficiência da QV.¹⁴

O *FKBP5* (*FKBP Prolyl Isomerase 5*) é um gene membro da família das proteínas imunofilinas que vem sendo estudado por diversos grupos de pesquisa devido a sua ligação com transtornos depressivos, suicídio e aumento do desconforto cirúrgico.^{20,32} Nosso grupo já o encontrou associado a uma maior intensidade de percepção do procedimento cirúrgico quando da extração de terceiros molares.²⁰ Diante disso avaliamos esse gene como potencial candidato a interferir na percepção da QV de pacientes que serão submetidos a cirurgia ortognática.

No nosso estudo, observou-se que o polimorfismo rs1360780 no alelo C (CC/CT) está diretamente relacionado a impacto negativo na percepção na QV do domínio “Estética facial” do OQLQ. Fan e colaboradores (2021) ao analisar pacientes com e sem diagnóstico de depressão encontrou relação direta no modelo codominante (CC/CT) a um risco aumentado de depressão.³³ Esse mesmo marcador foi associado ao desenvolvimento de comportamento suicida.²²

O outro polimorfismo avaliado no estudo (rs3800373) está associado com o risco dos indivíduos de apresentar transtornos depressivos, além de ter sido relacionado a suicídio consumado.²² Estudo de Fan e colaboradores (2021) encontrou envolvimento do mesmo polimorfismo com risco elevado de depressão no modelo codominante (AA/AC).³³ No entanto não encontramos diferença estatisticamente significativa quando relacionamos os polimorfismos com os resultados do OQLQ aplicado em pacientes previamente a realização de cirurgia ortognática.

Dentre as limitações encontradas nesse estudo, é importante mencionar que aspectos relacionados a presença de dor crônica ou disfunção temporomandibular, bem como dismorfia facial não foram avaliados neste estudo. Com relação ao gene *FKBP5* somente dois polimorfismos associados foram estudados, não sendo possível

concluir de forma geral e ampla o papel do gene completo na percepção da QV dos pacientes com DDF. Outro ponto importante de salientar é o período em que o instrumento foi aplicado aos participantes, sendo em fase final do preparo ortodôntico e próximo da realização do procedimento cirúrgico. Imaginamos que alguns pacientes podem ter apresentado aumento da ansiedade, o que pode interferir em fatores analisados. Finalmente, apesar da amostra ter sido obtida na forma de demanda espontânea, sem a realização de cálculo amostral, a amostra desse estudo tem número de participantes similar a outros estudos que também relacionaram a QV ao OQLQ.^{15,34}

Quando tratamos do uso do OQLQ para avaliação da percepção da QV e o relacionamos com os fatores associados presentes nesse estudo, tais dados nos permitem uma abordagem mais personalizada para cada indivíduo, considerando aspectos genéticos e sociais em uma tentativa de avaliar a carga que as DDFs impõe aos pacientes, o que nos permitiria oferecer de forma precoce opções terapêuticas ou preventivas para pacientes acometidos.

Por fim, com nosso estudo, foi possível observar que o sexo feminino foi uma variável relacionada a um impacto negativo da QV em pacientes com DDF em estágio pré-operatório de cirurgia ortognática. Também foi possível encontrar que indivíduos com alelo C (CC/CT) para o marcador rs1360780 do gene *FKBP5* apresentam um impacto negativo na percepção da QV em pacientes que serão submetidos a cirurgia ortognática.

Referências:

1. Sadek, H., & Salem, G. Psychological aspects of orthognathic surgery and its effect on quality of life in Egyptian patients. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2007. 13(1):150–159.
2. Bortoluzzi MC, Smolarek PC, Claudino M, Campagnoli EB, Manfro R. Impact of Dentofacial Deformity on Quality of Life: Age and Gender Differences Evaluate Through OQLQ, OHIP and SF36. *J Oral Maxillifac Res*. 2015; 6(3):e3.
3. Palomares NB, Celeste RK, Miguel JAM. Impact of orthosurgical treatment phases on oral health-related Quality of life. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2016; 149(2):171-81.

4. Kavin T, Jagadesan AGP, Venkataraman SS. Changes in Quality of life and impacto patients perception of esthetics after Orthognathic Surgery. *J Pharm Bioallied Sci.* 2012; (Suppl 2):S290-3.
5. Costa KLD, Martins LD, Gonçalves RCG, Zardo M, Sá ACD. Avaliação da qualidade de vida de pacientes submetidos a cirurgia ortognática. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac.* 2012; 12(2):81-92.
6. Rustemeyer J, Gregersen J. Quality of Life in Orthognathic Surgery patients: post-surgical improvements in aesthetics and self-confidence. 2012; 40(5):400-404.
7. Bergamasch IP, Cavalcante RC, Fanderuff M, Gerber JT, Petinati MFP, Sebastiani AM, et al. Orthognathic Surgery in class II patients: a longitudianla study on Quality of life, TMD, and psychological aspects. *Clin Oral Investig.* 2021;25(6):3801-3808.
8. Group TW. The World Helth Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med,* 1995; 41(10):1403-9.
9. Pereira EF, Teixeira CS, Santos A. Qualidade de vida: abordagens, conceitos e avaliação. *Rev bras Educ Fís.* 2012; 26(2):241-50.
10. Cunnigam SJ, Garratt AM, Hunt NP. Development of a condition-specific Quality of life measure for patients with dentofacial deformity: I Reliability of the instrument. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2000; 28:195-201.
11. Cunnigan SJ, Garrat AM, Hunt NP. Development of a condition-specific Quality of life measure for patients with dentofacial deformity:II. Validity and responsiveness testing. *Community Dent Oral Epidemiol* 2002; 30:81-90.
12. Bortoluzzi MC, Manfro R, Soares IC, Presta AA. Cross-cultural adaptation of the Orthognathic Quality of life questionnaire (OQLQ) in a Brazilian sample of patients with dentofacial deformities. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011; 26(5):e694-9.
13. Bortoluzzi MC, Smolarek PC, Claudino M, Campagnoli EB, Manfro R. Impact of Dentofacial Deformity on Quality of Life: Age and Gender Differences Evaluated Through OQLQ, OHIP and SF36. *J Oral Maxillofac Surg* 2019;77(2):409.e1-409.e9.
14. Sebastiani AM, Santos KM, Cavalcante RC, Petinati MFP, Signorini L, Antunes LAA, et al. Depression, temporomandibular disorders, and genetic

- polymorphisms in IL6 impact on oral health-related Quality of life in patients requiring Orthognathic Surgery. *Qual Life Res.* 2020; 29(12):3315-3323.
15. Gomes AMP, Garbin CAS, Ferraz FWS, Saliba TA, Garbin AJI. Dentofacial Deformities and Implications on Quality of Life: A Presurgical Multifactorial Analysis in Patients Seeking Orthognathic Surgical Treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2019; 77(2):409.e1-409.e9.
 16. Gabardo M., Zielak J., Tórtora G., Gerber J., Meger M., Rebellato N. et al. Impact of orthognathic surgery on quality of life: predisposing clinical and genetic factors. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2019;47(1):1285-1291.
 17. Jovic T, Pavlic A, Varga S, Kovacevic Pavicic D, Slaj M, Spalj S: Perception of facial profiles: influence of female sex hormones and personality traits. *Orthod Craniofac Res.* 2016. 19: 209e215.
 18. Sprangers MAG, Sloan JA, Veenhoven R, Cleeland CS, Halyard MY, Abertnethy AP, et al. The establishment of the GENEQOL consortium to investigate the genetic disposition of patient-reported Quality of life outcomes. *Twin Res Hum Genet.* 2009; 12(3):301-11.
 19. Held RV, Catilho T, Antunes LAA, Tavares JS, Petinati MFP, Winckler C, et al. Interleukin 1 alpha genetic polymorphisms as potential biomarkers for oral health-related Quality of life in para athletes. *Spec Care Dentist.* 2021;10.
 20. Reis GES, Calixto RD, Petinati MFP, Souza JF, Kuchler EC, Costa DJ et al. Effect of different factors on patient perception of surgical discomfort in third molar surgery. *Braz Oral Res* 2021;35:e007.
 21. Vandembroucke JP, Von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Medicine.* 2007. 4: e297.
 22. Hernández-Díaz Y, Gonzales-Castro TB, Tovilla-Zárate CA, Juárez-Rojop IE, López-Narváez ML, Pérez-Hernandez N, et al. Association between FKBP5 polymorphisms and depressive disorder or suicidal behavior: A systematic review and meta-analysis study. *Psychiatry Research.* 2019; 271:658-668.
 23. Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry.* 2001. 158:1568-78.
 24. Capelozza Filho L. *Diagnóstico em Ortodontia.* Maringá: Dental Press, 2004
 25. Baek SH, Cho IS, Chang YI, Kim MJ. Skeletodental factors affecting chin point deviation in female patients with class III malocclusion and facial asymmetry: a

- three-dimensional analysis using computed tomography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007; 104(5):628-39.
26. Meger MN, Faturri AL, Gerber JT, Rocha JS, Scariot R, Wambier LM. Impact of Orthognathic Surgery on Quality of life of patients with dentofacial deformity: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2021; 59(3):265-271.
27. Al-Asfour A, Waheedi M, Koshy S. Survey of patients experiences of Orthognathic Surgery: health-related Quality of life and satisfaction. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018; 46(6):726-731.
28. Razvad ESSE, Soheilifar S, Esmaeelinejad M, Naghdi N. Evaluation os the Changes in the Quality of Life on Patients Undergoing Orthognathic Surgery: A Multicentes Study. *J Craniofac Surg.* 2017; 28(8):e739-e743.
29. Stagles C, Popat H, Rogers S. Factors influencing patient-reported Quality of life in pretreatment Orthognathic Surgery patients. *Angle Orthodontist.* 2015;86(2):331-336.
30. Sun H, Shang H-t, He L-S, Ding M-c, Su Z-p, Shi Y-i. Assessing the Quality of Life in Patients with Dentofacial Deformities Before and After Orthognathic Surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2018;76(10):2192-2201.
31. Liu BCL, Lee IC, Lo LJ, Ko EWC. Investigate the oral health impact and Quality of life on patients with malocclusion of diferente treatment needs. *Biomed J.* 2019;42(6):422-429.
32. Lou QY, Li Z, Teng Y, Xie QM, Zhang M, Huang SW et al. Associations of FKBP4 and FKBP5 gene polymorphisms with disease susceptibility, glucocorticoid efficacy, anxiety, depression, and health-related quality of life in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol.* 2021;40(1):167-179.
33. Fan B, Ma J, Zhang H, Liao Y, Wang W, Zhang S. Association of FKBP5 gene variants with depression sesceptibility: A comprehansive meta-analysis. *Asia Pac Psychiatry.* 2021;13(2):e12464.
34. Ribeiro CA Neto, Ferreira G, Monnazzi GCB, Gabrielli MFR, Monnazzi MS. Dentofacial deformities and the Quality of life of patients carrying these conditions: a comparative study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;126(6):457-462.

4.2 – ARTIGO – VERSÃO EM INGLÊS

INFLUENCE OF SEX AND POLYMORPHISMS ON FKBP5 ASSOCIATED WITH PERCEPTION OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH DENTOFACIAL DEFORMITIES.

Abstract:

Objectives: To evaluate factors associated with the Quality of Life (QoL) perception in patients who will undergo orthognathic surgery. **Study design:** It's characterized as a cross-sectional observational study with 91 participants, between 18 and 64 years of age, carried out at two universities in Curitiba, over a period of 18 months. The QoL perception of patients was assessed using the Orthognathic Quality of Life Questionnaire (OQLQ). Individual participant data such as age and sex were also cataloged. The facial profile was classified into Profile I, Profile II and Profile III, and facial asymmetry was considered present when the patient had a deviation equal to or greater than 4mm from the mandible midline in relation to the maxilla midline. DNA was collected from cells of the oral mucosa. Markers rs3800373 and rs1360780 for FKBP Prolyl Isomerase 5 (FKBP5) were genotyped. Data were subjected to statistical analysis, with a significance level of 5%. The variable age was dichotomized according to the median and the Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests were used to compare the groups, the Espearman correlation coefficient was also used. To calculate the Hardy-Weinberg equilibrium, the Chi-Square test was used. **Results:** It was observed that women had a negative impact on the general QoL perception when compared to men ($p = 0.019$). In addition, women had a negative impact on the QoL perception in the domains "Oral Function" ($p = 0.032$) and "Awareness of the deformity" ($p = 0.009$). In the dominant model (CC/CT), individuals with at least one C allele for the rs1360780 marker had a negative impact on QoL in the "Facial aesthetics" domain ($p = 0.037$). **Conclusion:** Women have a negative impact on QoL compared to men. Individuals with the CC/CT genotype also had a negative impact on the QoL perception when compared to individuals with the TT genotype.

Key words: Quality of Life; Polymorphism, Genetic; Orthognathic Surgery; Dentofacial Deformities; Surgery, Oral.

Introduction:

It's estimated that around 20% of the world population has some dentofacial deformity (DDFs).¹ DDFs are considered changes in facial proportion and malocclusions that influence the Quality of Life (QoL) of individuals² which negatively interferes with aesthetics, occlusal function and biopsychosocial behavior.³

The recommended treatment for such DDFs is ideally orthosurgical, performing bone movements during orthognathic surgery in the maxilla, mandible and/or chin.⁴ In addition to correcting occlusion, orthognathic surgery improves joint, muscle, phonetic and respiratory functions.^{5,6} In a study by Bergamaschi *et al.*, in 2021, it was observed that orthognathic surgery had a positive impact on the quality of life related to oral health in individuals with profile II, in addition to improving individuals' chronic and joint pain.⁷ All these aspects affect the QoL of individuals.⁶

QoL is considered an individual's perception of their values and life projects, culturally related to their expectations, goals and concerns.⁸ Due to its broad concept, QoL has different meanings for each individual, which makes its measurement difficult.⁹ An instrument capable of quantifying and measuring the QoL of individuals undergoing orthosurgical treatments is the Orthognathic Quality of Life Questionnaire (OQLQ), created and published in 2000, validated in 2002,^{10,11} translated and validated for the Portuguese language in 2011.¹²

Several factors can affect the QoL perception in patients with DFD, including age¹³ and gender.¹³⁻¹⁵ Clinical factors such as the type of facial profile^{16,17} and asymmetry can also interfere.

Another factor that has been shown to be associated with the QoL perception are polymorphisms in specific genes.¹⁸ In patients undergoing orthognathic surgery, polymorphisms in the ANKK1 genes were observed and were related to perceptions of positive impacts on the individuals' QoL.¹⁶ A study developed by Sebastiani *et al.*, in 2020, evaluated the QoL perception in patients who needed orthognathic surgery through the use of the Impact Profile on Oral Health (OHIP-14) questionnaire in association with Interleukin-6 (IL- 6) and obtained as a result that IL-6 was involved in a worsening of the QoL perception of the evaluated patients.¹⁴ Interleukin 1 alpha-

related polymorphisms have also been associated with a significantly higher risk of psychological discomfort among paraathletes when assessing oral health-related QoL.¹⁹

Our group has also found the FKBP Prolyl Isomerase 5 (FKBP5) gene associated with a greater intensity of surgical discomfort in third molar extraction.²⁰ Therefore, we understand that this gene is a potential candidate to interfere in the QoL perception of patients who will undergo orthognathic surgery. FKBP5 is a member of the immunophilin protein family that is directly associated with immunoregulation and basic cellular processes related to protein flow. This gene has been associated with post-traumatic disorders,²¹ depressive disorders²² and anxiety.²³

The QoL perception has been previously studied in patients with DDFs; however, the literature is scarce when assessing the QoL perception through the OQLQ questionnaire. Furthermore, to date, we haven't found an assessment of the role of the FKBP5 gene in the QoL perception in individuals with DDF. Therefore, the objective of this study is to evaluate the factors associated with the QoL perception in patients who will undergo orthognathic surgery.

Material and methods:

Ethical considerations:

The present study was submitted and approved by the Research Ethics Committee (CEP) of Universidade Positivo (UP) in co-participation with the Federal University of Paraná (UFPR) under opinion CAAE 69240817.7.0000.0093. All participants agreed and signed the Informed Consent Form (FICF). The observational cross-sectional study followed the guidelines of the Statement of Strengthening the Study Report of the Genetic Association (STREGA) (Annex III).

Study Design and Participants:

This study is characterized as observational cross-sectional. Individuals over 18 years of age, of both genders and with dentofacial deformities who will undergo orthognathic surgery were included. Syndromic patients, individuals who had

undergone previous orthognathic surgery, with cleft lip and palate, patients with a history of facial trauma and individuals with facial dysmorphia were excluded from the study. Patients were invited to participate in the study from July 2019 to January 2021.

The selection of the sample was determined through spontaneous demand for the services. The variables age, sex, facial profile and facial asymmetry were collected. Facial asymmetry was classified as present or absent. Capellozza's (2004) profile classification (also known as facial pattern classification) was used. Such classification analyzes a person's facial profile from the lateral and frontal views. The classification determines the following standards: Profile I, Profile II and Profile III,²⁴ which were evaluated by trained senior surgeons. With regard to facial asymmetry, it was considered for the study deviations of the midline of the mandible greater than 4 mm from the midline of the maxilla.²⁵

Quality of Life Assessment (QoL):

QoL was assessed using the Orthognathic Quality of Life Questionnaire (OQLQ) in the period prior to orthognathic surgery, during the final phase of orthodontic preparation (Appendix 1). The instrument was self-administered to the patients and answered in their own handwriting. At all times, a researcher was available to provide any clarification of doubts by the research participants.

The OQLQ measures the QoL of individuals undergoing orthosurgical treatments according to their own perceptions and consists entirely of 22 items divided into four domains, with Domain 1 corresponding to the perception of facial aesthetics (questions 1, 7, 14 and 20; Domain 2 to Oral Function (questions 2, 3, 4 and 6); Domain 3 to Deformity Awareness (questions 8, 9, 10, 11, 12 and 13); and Domain 4, corresponding to Aspects deformity (Questions 5, 15, 16, 17, 18, 19, 21 and 22).

The score can range from 0 to 88 points when all domains are added. It demonstrates the impact that dentofacial deformity represents on the patient's QoL, with a higher score indicating a greater negative impact on QoL.

Collection of Genetic Material:

DNA was collected from epithelial cells of the oral mucosa, after rinsing the patient with a 3% glucose solution for 2 minutes. After rinsing, a light scraping of the buccal mucosa was performed with a wooden spatula sterilized and purified with 10M

ammonium acetate and 1Mm EDTA, and polymorphisms associated with the FKBP5 gene (rs3800373 and rs1360780) were evaluated (Table 1).

Table 1: Single nucleotide polymorphisms studied.

GENE	POLYMORPHISM	LOCUS	BASE CHANGE	FAM*
FKBP5	rs3800373	6P.21.32	C/A	C = 0,32867
				A = 0.67133
	rs1360780		T/C	T = 0.33611
				C = 0.66389

Source: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/genes/2289/>

*FAM = Minimum allelic frequency.

The patients were genotyped for the SNP tag using the real-time PCR technique (Applied Biosystems 7500 Real-Time PCR System), using the TaqMan™ (Applied Biosystems) technology.

Statistical analysis:

The research data were analyzed with the computer program Statistical Package for Social Science® (SPSS; version 21.0; SPSS inc. Chicago, IL -USA), with a significance level of 5%. The variable age was dichotomized according to the median and the Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests were used to compare the groups, the Spearman correlation coefficient was also used. To calculate the Hardy-Weinberg equilibrium, the Chi-Square test was used.

Results:

A total of 91 patients with DDF were included in this study. With regard to gender, 65.9% (n = 60) were female and 34.1% (n = 31) were male. The median (minimum – maximum) age of the participants was 28 (18 – 64).

Of these 91 participants, all were included in the analysis of the relationship between the perception of QoL, through the OQLQ, with the factors of age, gender, facial profile and facial asymmetry. In the genetic evaluation, the total number of participants was 71 (20 participants were excluded due to the absence and/or alterations in the DNA processing).

When we performed the dichotomization in two groups in relation to the general OQLQ and its domains, no statistically significant difference was observed between the scores ($p > 0.05$). When Spearman's correlation coefficient was performed, it was not possible to observe any correlation between age and the general OQLQ and none of its domains. When analyzing the OQLQ in relation to the patient's gender, a statistically significant difference was found between the scores attributed to the groups (male or female) in relation to three of its domains. Among the overall OQLQ scores, female patients had a higher score for perceived quality of life [42.4 (3 -87)] when compared to male patients [27 (3 - 76)] ($p < 0.019$). Regarding the specific domains of the OQLQ, statistically significant differences were found for "Oral Function" ($p < 0.032$) and "Awareness of the deformity" ($p < 0.009$). In all domains where significance occurred, scores were higher (QL worse OQLQ) in the female group than in the male group (Table 2).

In evaluation the QoL perception – OQLQ – by the research participants in relation to facial profiles (Profile I, Profile II and Profile III) and facial asymmetries (presente or absent), no statistically significant difference was observed, as shown in the results in Table 3.

The genotypic frequencies of the *FKBP5* gene polymorphisms were in Hardy-Weinberd equilibrium (data not shown). For the rs3800373 genetic polymorphism, there was no statistically significant difference for both the overall OQLQ and its domains ($p > 0.05$) (Table 4). For the rs1360780 genetic polymorphism, in the dominant model, in the "Facial Aesthetics" domain, individuals with the C allele had a worse QoL perception when compared to individuals with the TT genotype ($p = 0.037$) (Table 5).

Table 02: Association between OQLQ, age and gender of patients with DDF.

	Age		Gender		<i>p Value</i>
	≤ 28 years old Median (min – max)	> 28 years old Median (min – max)	Male Median (min – max)	Female Median (min – max)	
OQLQ Overall	40 (6 – 83)	37,5 (3 – 87)	27 (3 – 76)	42,4 (3 – 87)	0,019
Facial Aesthetics	10 (1 – 16)	10,5 (0 – 16)	7 (1 – 16)	11 (0 – 16)	0,056
Oral Function	8 (0 – 16)	9,5 (0 – 20)	7 (0 – 15)	9,5 (1 – 20)	0,032
Deformity Awareness	13,5 (0 – 24)	10 (0 – 24)	8 (0 – 23)	15 (0 – 24)	0,009
Social Aspects of Demormity	11,5 (0 – 32)	6 (0 – 32)	5 (0 – 28)	11,5 (0 – 32)	0,072

Note: Mann-Whitney U test of independent samples, with a significance value of 0.05. Values in bold indicate statistical difference.

Table 03. Association between OQLQ, facial profile and facial asymmetry in patients with DDF.

	Perfil Facial			Assimetria Facial		
	Profile I Median (min – max)	Profile II Median (min – max)	Profile III Median (min – max)	Absent Median (min – max)	Present Median (min – max)	<i>p Value</i>
OQLQ Overall	20 (10 – 64)	40 (3 – 87)	47 (3 – 81)	38 (3 – 87)	52,5 (3 – 70)	0,333
Facial Aesthetics	8 (2 – 15)	10 (0 – 16)	12 (1 – 16)	10 (0 – 16)	12,5 (1 – 16)	0,128
Oral Function	5 (2 – 12)	8 (1 – 16)	9 (0 – 20)	9 (1 – 20)	7,5 (0 – 14)	0,074
Deformity Awareness	7 (2 – 9)	12 (0 – 24)	15 (0 – 23)	10 (0 – 24)	15 (0 0 23)	0,270
Social Aspects of Demornity	3 (1 – 25)	10 (0-32)	12 (0 – 32)	9 (0 – 32)	15 (0 – 28)	0,309

Note:
Mann-

Whitney U test or Kruskal-Wallis test of independent samples, with a significance value of 0.05. Values in bold indicate statistical difference.

Table 04 - Association between quality of life and rs1360780 polymorphisms.

Domains OQLQ	Additive Model Median (Min – Max)		Dominant Model Median (Min – Max)		p Value	Recessive Model Median (Min – Max)		p Value	
	CC	CT	TT	CC/CT		TT	CC		CT/TT
OQLQ Overall	39 (3 – 83)	40 (3 – 76)	30,5 (9 – 53)	39,5 (3 – 83)	0,279	30,5 (9 – 53)	37 (3 – 76)	0,110	0,504
Facial Aesthetics	10 (1 – 16)	11 (1 – 16)	6,5 (1 – 12)	10 (1 -16)	0,107	6,5 (1 – 12)	10 (1 – 16)	0,037	0,606
Oral Function	8 (0 – 20)	9 (0 – 14)	8,5 (2 – 12)	8 (0 – 20)	0,948	8,5 (2 -12)	9 (0 – 14)	0,753	0,840
Deformity Awareness	11 (0 – 24)	15 (0 – 23)	9 (0 -16)	12 (0 – 24)	0,233	9 (0 – 16)	12 (0 – 23)	0,096	0,749
Social Aspects of Demorinity	11 (0 – 31)	7 (0 – 28)	5,5 (0 – 13)	9 (0 – 31)	0,433	5,5 (0 – 13)	7 (0 – 28)	0,208	0,434

Note: Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U test of independent samples with 0.05 significance.

Table 05 - Association between quality of life and rs3800373 polymorphism.

Domains OQLQ	Additive Model Median (Min – Max)		p Value	Dominant Model Median (Min – Max)		p Value	Recessive Model Median (Min – Max)		p Value	
	AA	AC		CC	AA/AC		CC	AA		AC/CC
OQLQ Overall	42,5 (3 – 83)	37 (3 – 76)	30,5 (9 – 53)	0,312	39,5 (3 – 83)	30,5 (9 – 53)	0,210	42,5 (3 – 83)	36,5 (3 – 76)	0,221
Facial Aesthetics	10 (1 – 16)	10,5 (1 – 16)	6,5 (1 – 12)	0,169	10 (1 – 16)	6,5 (1 – 12)	0,064	10 (1 – 16)	9 (1 – 16)	0,351
Oral Function	8 (0 – 20)	7 (0 – 14)	9,5 (6 – 12)	0,599	8 (0 – 20)	9,5 (6 – 12)	0,437	8 (0 – 20)	7 (0 – 14)	0,713
Deformity Awareness	11 (0 – 24)	12 (0 – 23)	9 (0 – 16)	0,394	11,5 (0 – 24)	9 (0 – 16)	0,178	11 (0 – 24)	11 (0 – 23)	0,523
Social Aspects of Demornity	12 (0 – 32)	6,5 (0 – 28)	5,5 (0 – 13)	0,326	9 (0 – 32)	5,5 (0 – 13)	0,327	12 (0 – 32)	6,5 (0 – 28)	0,166

Note: Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U test of independent samples with 0.05 significance.

Discussion:

With the present study, it was possible to assess several factors that may be associated with the QoL perception in individuals with DDFs who will undergo orthognathic surgery. It's known that QoL is a broad concept and that currently there's a need to apply more specific instruments according to a certain health condition presented by individuals. Instruments with use already established in the literature, such as the OHIP-49, OHIP-14 and the SF-36 are presented as generic instruments, which provide only a summary of the patient's general health.¹¹ Thus, the use of specific instruments such as the OQLQ, which focus on a specific change or on a distinct group of patients, may be more feasible and accurate to assess QoL related to DDFs. Most of the studies seek to demonstrate whether or not there was an impact on the QoL perception in patients with DFD between the pre- and postoperative period.^{26,27} Our study, however, sought to cover different factors, including genetic factors, which may be related to the QoL perception in the preoperative period of patients who will undergo orthognathic surgery. To our knowledge, this is the first study to assess the possible influence of genetic polymorphisms in the FKBP5 gene with the OQLQ.

The patient's age is a factor that does not seem to be related to any impact on the QoL perception of individuals with DFD. Even after undergoing orthognathic surgery, age isn't an associated factor that may change or be related to the perception of QoL.²⁸ However, Bertoluzzi (2019) using the OQLQ, found that the age of patients with DFD produced distinct impacts on the perception of QoL of research participants. The older the patient is, the greater the negative impact that DDF exerts on QoL.¹³ Gabardo (2019) also found a relationship between the QoL perception and the patients' age, using the WHOQOL-beef, and observed that younger individuals (<30 years) didn't show significant improvement in the physical domain of the questionnaire after surgical intervention, contrary to the results found in older patients.¹⁶ In our study, we found no association, which may be related to the median patients' age seeking orthosurgical care for correction of DDFs in our service.

A fact that appears to be a consensus in the literature is that women have a negative impact on the QoL perception when compared to men. Stagles (2015) carried

out a study to assess the QoL perception of individuals who were referred for orthognathic surgery using the OQLQ and found that women had a negative impact on the QoL perception when compared to men.²⁹ A study by Sun *et al.* (2018) observed that after the surgical procedure, lower values are found related to the OQLQ domains, which demonstrates that orthognathic surgery has a positive impact on the QoL perception in post-surgical individuals.³⁰ In our study, we found that women have a negative impact on the QoL perception when compared to men, a result similar to that found by Gomes *et al.* (2019), who concluded that the influence of the media and the search for standards of beauty can lead to patients to develop a distorted self-image and intensify the feeling of inadequacy, impairing the perception of the individuals' QoL.¹⁵

When comparing the type of facial profile with the data obtained after the OQLQ responses, we did not observe any association with the QoL perception. In a study by Gabardo *et al.* (2019), no relationship was found between facial profiles and their influence on the QoL of patients with DFD.¹⁶ These results are similar to our study. Jovic *et al.* (2016), when comparing profiles I, II, and III, they observed that profile III was considered less harmonic by patients and that women considered profiles I and II profiles as more aesthetically pleasing.¹⁷

A study by Liu *et al.* (2019) evaluating the impact of oral health and the perception of QoL of individuals undergoing orthodontic treatment with facial asymmetry didn't observe impacts on the individuals' QoL when compared to a control group without asymmetry.³¹ Gabardo (2019) in a study evaluating the impact on the patients' QoL with facial asymmetry found no association between the factors,¹⁶ results similar to those found in the present study, where we didn't observe a correlation between facial asymmetry and the impact on the QoL of the studied patients.

More recently, it has been observed that the genetic component of the patient, with the presence of polymorphisms of specific nitrogenous bases, can impact the QoL perception in patients with DDF. Sprangers *et al.* (2009) identified the complexity of genetic variables related to the QoL perception.¹⁸ Our group has already found the ANKK1 gene related to the QoL perception, which is associated with depression and anxiety.¹⁶ It was also observed that IL-6 was involved in domains related to psychological discomfort, the social incapacity and the QoL deficiency domains.¹⁴

FKBP5 (FKBP Prolyl Isomerase 5) is a member of the immunophilin protein family that has been studied by several research groups due to its link with depressive disorders, suicide and increased surgical discomfort.^{20,32} Our group has already found it associated with a greater intensity of perception of the surgical procedure when extracting third molars.²⁰ Therefore, we evaluated this gene as a potential candidate to interfere in the QoL perception of patients who will undergo orthognathic surgery.

In our study, it was observed that the rs1360780 polymorphism in the C allele (CC/CT) is directly related to a negative impact on the perception of QoL of the “Facial Aesthetics” domain of the OQLQ. Fan *et al.* (2021), analyzing patients with and without a diagnosis of depression, found a direct relationship in the codominant model (CC/CT) to an increased risk of depression.³³ This same marker was associated with the development of suicidal behavior.²²

The other polymorphism evaluated in the study (rs3800373) is associated with the individuals' risk of presenting depressive disorders, in addition to being related to completed suicide.²² A study by Fan *et al.* (2021) found involvement of the same polymorphism with a high risk of depression in the codominant model (AA/AC) (FAN *et al.*, 2021). However, we didn't find a statistically significant difference when we related the polymorphisms with the results of the OQLQ applied to patients prior to undergoing orthognathic surgery.

Among the limitations found in this study, it's important to mention that aspects related to the presence of chronic pain or temporomandibular disorders, as well as facial dysmorphia were not evaluated in this study. Regarding the FKBP5 gene, only two associated polymorphisms were studied, and it isn't possible to broadly and broadly conclude the role of the complete gene in the QoL perception of patients with DDF. Another important point to note is the period in which the instrument was applied to the participants, being in the final stage of orthodontic preparation and close to the surgical procedure. We imagine that some patients may have shown increased anxiety, which may interfere with the factors analyzed. Finally, although the sample was obtained in the form of spontaneous demand, without performing a sample calculation, the sample in this study has a number of participants similar to other studies that also related QoL to the OQLQ.^{15,34}

When dealing with the use of the OQLQ to assess the QoL perception and relating it to the associated factors present in this study, such data allow us a more personalized approach for each individual, considering genetic and social aspects in an attempt to assess the burden that DDFs imposes on patients, which would allow us to offer early therapeutic or preventive options for affected patients.

Finally, in our study, it was possible to observe that female gender was a variable related to a negative impact on QoL in patients with DFD in the preoperative stage of orthognathic surgery. It was also possible to find that individuals with the C allele (CC/CT) for the rs1360780 marker of the FKBP5 gene have a negative impact on the QoL perception in patients who will undergo orthognathic surgery.

References:

1. Sadek, H., & Salem, G. Psychological aspects of orthognathic surgery and its effect on quality of life in Egyptian patients. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2007. 13(1):150–159.
2. Bortoluzzi MC, Smolarek PC, Claudino M, Campagnoli EB, Manfro R. Impact of Dentofacial Deformity on Quality of Life: Age and Gender Differences Evaluate Through OQLQ, OHIP and SF36. *J Oral Maxillifac Res*. 2015; 6(3):e3.
3. Palomares NB, Celeste RK, Miguel JAM. Impact of orthosurgical treatment phases on oral health-related Quality of life. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2016; 149(2):171-81.
4. Kavin T, Jagadesan AGP, Venkataraman SS. Changes in Quality of life and impacto patients perception of esthetics after Orthognathic Surgery. *J Pharm Bioallied Sci*. 2012; (Suppl 2):S290-3.
5. Costa KLD, Martins LD, Gonçalves RCG, Zardo M, Sá ACD. Avaliação da qualidade de vida de pacientes submetidos a cirurgia ortognática. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac*. 2012; 12(2):81-92.
6. Rustemeyer J, Gregersen J. Quality of Life in Orthognathic Surgery patients: post-surgical improvements in aesthetics and self-confidence. 2012; 40(5):400-404.

7. Bergamasch IP, Cavalcante RC, Fanderuff M, Gerber JT, Petinati MFP, Sebastiani AM, et al. Orthognathic Surgery in class II patients: a longitudianla study on Quality of life, TMD, and psychological aspects. *Clin Oral Investig*. 2021;25(6):3801-3808.
8. Group TW. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*, 1995; 41(10):1403-9.
9. Pereira EF, Teixeira CS, Santos A. Qualidade de vida: abordagens, conceitos e avaliação. *Rev bras Educ Fís*. 2012; 26(2):241-50.
10. Cunnigham SJ, Garratt AM, Hunt NP. Development of a condition-specific Quality of life measure for patients with dentofacial deformity: I Reliability of the instrument. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2000; 28:195-201.
11. Cunnigan SJ, Garratt AM, Hunt NP. Development of a condition-specific Quality of life measure for patients with dentofacial deformity:II. Validity and responsiveness testing. *Community Dent Oral Epidemiol* 2002; 30:81-90.
12. Bortoluzzi MC, Manfro R, Soares IC, Presta AA. Cross-cultural adaptation of the Orthognathic Quality of life questionnaire (OQLQ) in a Brazilian sample of patients with dentofacial deformities. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011; 26(5):e694-9.
13. Bortoluzzi MC, Smolarek PC, Claudino M, Campagnoli EB, Manfro R. Impact of Dentofacial Deformity on Quality of Life: Age and Gender Differences Evaluated Through OQLQ, OHIP and SF36. *J Oral Maxillofac Surg* 2019;77(2):409.e1-409.e9.
14. Sebastiani AM, Santos KM, Cavalcante RC, Petinati MFP, Signorini L, Antunes LAA, et al. Depression, temporomandibular disorders, and genetic polymorphisms in IL6 impact on oral health-related Quality of life in patients requering Orthognathic Surgery. *Qual Life Res*. 2020; 29(12):3315-3323.
15. Gomes AMP, Garbin CAS, Ferraz FWS, Saliba TA, Garbin AJI. Dentofacial Deformities and Implications on Quality of Life: A Presurgical Mutifatorial Analysis in Patients Seeking Orthognathic Surgical Treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2019; 77(2):409.e1-409.e9.
16. Gabardo M., Zielak J., Tórtora G., Gerber J., Meger M., Rebellato N. et al. Impact of orthognathic surgery on quality of life: predisposing clinical and genetic factors. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2019;47(1):1285-1291.

17. Jovic T, Pavlic A, Varga S, Kovacevic Pavicic D, Slaj M, Spalj S: Perception of facial profiles: influence of female sex hormones and personality traits. *Orthod Craniofac Res.* 2016. 19: 209e215.
18. Sprangers MAG, Sloan JA, Veenhoven R, Cleeland CS, Halyard MY, Abertnethy AP, et al. The establishment of the GENEQOL consortium to investigate the genetic disposition of patient-reported Quality of life outcomes. *Twin Res Hum Genet.* 2009; 12(3):301-11.
19. Held RV, Catilho T, Antunes LAA, Tavares JS, Petinati MFP, Winckler C, et al. Interleukin 1 alpha genetic polymorphisms as potential biomarkers for oral health-related Quality of life in para athletes. *Spec Care Dentist.* 2021;10.
20. Reis GES, Calixto RD, Petinati MFP, Souza JF, Kuchler EC, Costa DJ et al. Effect of different factors on patient perception of surgical discomfort in third molar surgery. *Braz Oral Res* 2021;35:e007.
21. Vandembroucke JP, Von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Medicine.* 2007. 4: e297.
22. Hernández-Díaz Y, Gonzales-Castro TB, Tovilla-Zárate CA, Juárez-Rojop IE, López-Narváez ML, Pérez-Hernandez N, et al. Association between FKBP5 polymorphisms and depressive disorder or suicidal behavior: A systematic review and meta-analysis study. *Psychiatry Research.* 2019; 271:658-668.
23. Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry.* 2001. 158:1568-78.
24. Capelozza Filho L. *Diagnóstico em Ortodontia.* Maringá: Dental Press, 2004
25. Baek SH, Cho IS, Chang YI, Kim MJ. Skeletodental factors affecting chin point deviation in female patients with class III malocclusion and facial asymmetry: a three-dimensional analysis using computed tomography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007; 104(5):628-39.
26. Meger MN, Faturri AL, Gerber JT, Rocha JS, Scariot R, Wambier LM. Impact of Orthognathic Surgery on Quality of life of patients with dentofacial deformity: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2021; 59(3):265-271.
27. Al-Asfour A, Waheedi M, Koshy S. Survey of patients experiences of Orthognathic Surgery: health-related Quality of life and satisfaction. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018; 46(6):726-731.

28. Razvad ESSE, Soheilifar S, Esmaeelinejad M, Naghdi N. Evaluation of the Changes in the Quality of Life on Patients Undergoing Orthognathic Surgery: A Multicenters Study. *J Craniofac Surg*. 2017; 28(8):e739-e743.
29. Stagles C, Popat H, Rogers S. Factors influencing patient-reported Quality of life in pretreatment Orthognathic Surgery patients. *Angle Orthodontist*. 2015;86(2):331-336.
30. Sun H, Shang H-t, He L-S, Ding M-c, Su Z-p, Shi Y-i. Assessing the Quality of Life in Patients with Dentofacial Deformities Before and After Orthognathic Surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2018;76(10):2192-2201.
31. Liu BCL, Lee IC, Lo LJ, Ko EWC. Investigate the oral health impact and Quality of life on patients with malocclusion of different treatment needs. *Biomed J*. 2019;42(6):422-429.
32. Lou QY, Li Z, Teng Y, Xie QM, Zhang M, Huang SW et al. Associations of FKBP4 and FKBP5 gene polymorphisms with disease susceptibility, glucocorticoid efficacy, anxiety, depression, and health-related quality of life in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol*. 2021;40(1):167-179.
33. Fan B, Ma J, Zhang H, Liao Y, Wang W, Zhang S. Association of FKBP5 gene variants with depression susceptibility: A comprehensive meta-analysis. *Asia Pac Psychiatry*. 2021;13(2):e12464.
34. Ribeiro CA Neto, Ferreira G, Monnazzi GCB, Gabrielli MFR, Monnazzi MS. Dentofacial deformities and the Quality of life of patients carrying these conditions: a comparative study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;126(6):457-462.

CONCLUSÃO

Com o presente estudo foi possível avaliar diversos fatores que podem estar associados com a percepção da QV em indivíduos com DDFs que serão submetidos a cirurgia ortognática. Não foi encontrada associação da percepção da QV com as idades os participantes da pesquisa. No que se refere ao sexo, as mulheres apresentaram uma piora na percepção da QV. Perfil facial e assimetria não foram associados com a percepção da QV nesse estudo. Polimorfismos genéticos no rs1360780 do gene *FKBP5* estão associados com um impacto negativo da QV.

REFERÊNCIAS

1. Sadek, H., & Salem, G. Psychological aspects of orthognathic surgery and its effect on quality of life in Egyptian patients. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2007. 13(1):150–159.
2. Bortoluzzi MC, Smolarek PC, Claudino M, Campagnoli EB, Manfro R. Impact of Dentofacial Deformity on Quality of Life: Age and Gender Differences Evaluate Through OQLQ, OHIP and SF36. *J Oral Maxillifac Res*. 2015; 6(3):e3.
3. Palomares NB, Celeste RK, Miguel JAM. Impact of orthosurgical treatment phases on oral health-related Quality of life. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2016; 149(2):171-81.
4. Carlini JL, Homes KU. Diagnóstico e tratamento das assimetrias dentofaciais. *R Dental Press Ortodon Ortop Facial*. 2005; 10(1):18-29.
5. Capelozza Filho L. Diagnóstico em Ortodontia. Maringá: Dental Press, 2004
6. Kavin T, Jagadesan AGP, Venkataraman SS. Changes in Quality of life and impacto n patients perception of esthetics after Orthognathic Surgery. *J Pharm Bioallied Sci*. 2012; (Suppl 2):S290-3.
7. Costa KLD, Martins LD, Gonçalves RCG, Zardo M, Sá ACD. Avaliação da qualidade de vida de pacientes submetidos a cirurgia ortognática. *Ver Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac*. 2012; 12(2):81-92.
8. Rustemeyer J, Gregersen J. Quality of Life in Orthognathic Surgery patients: post-surgical improvements in aesthetics and self-confidence. 2012; 40(5):400-404.
9. Bergamasch IP, Cavalcante RC, Fanderuff M, Gerber JT, Petinati MFP, Sebastiani AM, et al. Orthognathic Surgery in class II patients: a longitudianla study on Quality of life, TMD, and psychological aspects. *Clin Oral Investig*. 2021;25(6):3801-3808.
10. Gomes AMP, Garbin CAS, Ferraz FWS, Saliba TA, Garbin AJI. Dentofacial Deformities and Implications on Quality of Life: A Presurgical Mutifatorial Analysis in Patients Seeking Orthognathic Surgical Treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2019; 77(2):409.e1-409.e9.

11. Group TW. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*, 1995; 41(10):1403-9.
12. Pereira EF, Teixeira CS, Santos A. Qualidade de vida: abordagens, conceitos e avaliação. *Rev bras Educ Fís*. 2012; 26(2):241-50.
13. Sebastiani AM, Santos KM, Cavalcante RC, Petinati MFP, Signorini L, Antunes LAA, et al. Depression, temporomandibular disorders, and genetic polymorphisms in IL6 impact on oral health-related Quality of life in patients requiring Orthognathic Surgery. *Qual Life Res*. 2020; 29(12):3315-3323.
14. WHO. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. *Psychol Med*. 1998;28(3):551-8.
15. Cunnigham SJ, Garratt AM, Hunt NP. Development of a condition-specific Quality of life measure for patients with dentofacial deformity:I. Reliability of the instrument. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2000; 28:195-201.
16. Cunnigan SJ, Garratt AM, Hunt NP. Development of a condition-specific Quality of life measure for patients with dentofacial deformity:II. Validity and responsiveness testing. *Community Dent Oral Epidemiol* 2002; 30:81-90.
17. Bortoluzzi MC, Manfro R, Soares IC, Presta AA. Cross-cultural adaptation of the Orthognathic Quality of life questionnaire (OQLQ) in a Brazilian sample of patients with dentofacial deformities. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011; 26(5):e694-9.
18. Goelzer JG. Avaliação da qualidade de vida geral e relacionada à saúde de pacientes com deformidades dentofaciais após tratamento orto-cirúrgico. Porto Alegre. Tese [Doutorado em Odontologia]. Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2013.
19. Heinzmann G, Carli JP, Scortegagna AS, Silva AH, Keller AO, Bittencourt ME, et al. Quality of life of patients following Orthognathic Surgery. *Gen Dent*. 2021; 69(4):64-69.
20. Nie P, Teng F, Wang F, Shen G, Zhu M, Yu D. Correlation between esthetic expectations for Orthognathic treatment and psychological characteristics among Chinese adult patients. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop*. 2021;160(1):94-100.
21. Ghorbani F, Gheibollahi H, Tavanafar S, Eftekharian HR. Improvement of Esthetic, Functional, and social Well-Being After Orthognathic surgical

- intervention: A sampling of postsurgical patients over a 10 – Year period from 2007 to 2017. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018;76(11):2398-2403.
22. Montero J, Yarte JM, Bravo M, López-Valverde A. Oral health-related quality of life of a consecutive sample of Spanish dental patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011;16(6):e810-5.
 23. Gabardo M., Zielak J., Tórtora G., Gerber J., Meger M., Rebellato N. et al. Impact of orthognathic surgery on quality of life: predisposing clinical and genetic factors. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2019;47(1):1285-1291.
 24. Bortoluzzi MC, Smolarek PC, Claudino M, Campagnoli EB, Manfro R. Impact of Dentofacial Deformity on Quality of Life: Age and Gender Differences Evaluated Through OQLQ, OHIP and SF36. *J Oral Maxillofac Surg* 2019;77(2):409.e1-409.e9.
 25. Corso PFCL, Oliveira FAC, Costa DJ, Kluppel LE, Rebellato NLB, Scariot R. Evaluation of the impact of Orthognathic Surgery on Quality of life. *Braz Oral Res.* 2016;30:e4.
 26. Jovic T, Pavlic A, Varga S, Kovacevic P, Slaj M, Spalj S: Perception of facial profiles: influence of female sex hormones and personality traits. *Orthod Craniofac Res.* 2016. 19: 209e215.
 27. Michiels G, Sather AH. Determinants of facial attractiveness in a sample of white women. *Int J Adult Orthodon Orthognath Surg* 1994; 9:95-103.
 28. Sprangers MAG, Sloan JA, Veenhoven R, Cleeland CS, Halyard MY, Abertnethy AP, et al. The establishment of the GENEOQL consortium to investigate the genetic disposition of patient-reported Quality of life outcomes. *Twin Res Hum Genet.* 2009; 12(3):301-11.
 29. Held RV, Catilho T, Antunes LAA, Tavares JS, Petinati MFP, Winckler C, et al. Interleukin 1 alpha genetic polymorphisms as potential biomarkers for oral health-related Quality of life in para athletes. *Spec Care Dentist.* 2021;10.
 30. Reis G E S, Calixto R D, Petinati MFP, Souza JF, Kuchler EC, Costa DJ et al. Effect of different factors on patient perception of surgical discomfort in third molar surgery. *Braz Oral Res* 2021;35:e007.
 31. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/genes/2289/>
 32. Arnone D. FK506 binding protein 5 (FKBP5) gene polymorphisms and their relationship with pharmacological response in bipolar disorders. *Braz J Psychiatry.* 2021;43(1):111-112.

33. Zannas AS, Wiechmann T, Gassen NC, Binder EB. Gene–Stress–Epigenetic Regulation of FKBP5: Clinical and Translational Implications. *Neuropsychopharm* 2016;41(1):261-274.
34. Nold V, Richter N, Hengerer B, Kolassa I, Allers, KA. FKBP5 Polymorphisms Induce Differential Glucocorticoid Responsiveness in Primary CNS Cells – First Insights from Novel Humanized Mice. *Eur J Neurosci* 2020;53(1):1-34.
35. Ryu H, Cheon M, Chubg CH. The Impact of FKBP5 Deficiency in Glucocorticoid Receptor Mediated Regulation of Synaptic Transmission in the Medial Prefrontal Cortex. *Neuroscience*. 2021; 457:20-26.
36. Guidotti G, Calabrese F, Anacker C, Racagni G, Pariante CM, A Riva M. Glucocorticoid Receptor and FKBP5 Expression Is Altered Following Exposure to Chronic Stress: Modulation by Antidepressant Treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2013; 38:616-627.
37. Hernández-Díaz Y, Gonzales-Castro TB, Tovilla-Zárate CA, Juárez-Rojop IE, López-Narváez ML, Pérez-Hernandez N, et al. Association between FKBP5 polymorphisms and depressive disorder or suicidal behavior: A systematic review and meta-analysis study. *Psychiatry Research*. 2019; 271:658-668.
38. Brandt J, Warnke K, Jorgens S, Arolt V, Beer K, Domschke, et al. Association of FKBP5 genotype with depressive symptoms in patients with coronary heart disease: a prospective study. *Journal of Neural Transmission*. 2020; 127:1651-1662.
39. Vandembroucke JP, Von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Medicine*. 2007. 4: e297.
40. Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry*. 2001. 158:1568-78.
41. Lou QY, Li Z, Teng Y, Xie QM, Zhang M, Huang SW et al. Associations of FKBP4 and FKBP5 gene polymorphisms with disease susceptibility, glucocorticoid efficacy, anxiety, depression, and health-related quality of life in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol*. 2021;40(1):167-179.
42. Little J, Higgins JP, Ioannidis JP, Moher D, Gagnon F, von Elm E, et al. STrengthening the REporting of Genetic Association Studies (STREGA)—an extension of the STROBE statement. *Genet Epidemiol*. 2009;33(7):581-98.

43. Baek SH, Cho IS, Chang YI, Kim MJ. Skeletodental factors affecting chin point deviation in female patients with class III malocclusion and facial asymmetry: a three-dimensional analysis using computed tomography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007; 104(5):628-39.

APÊNDICE 1 - OQLQ

Questionário de Qualidade de Vida para Pacientes Orto-cirúrgicos - OQLQ

Por favor, leia cuidadosamente as afirmativas a seguir. Para que saibamos o quanto cada uma das afirmativas é importante para você, por favor, circule 1, 2, 3, 4 ou N/A, onde:

1 - Significa que isto te incomoda um pouco.

4 - Significa que isto te incomoda muito.

2 + 3 - Ficam entre te incomodar um pouco e te incomodar muito.

N/A - Significa que a afirmativa não se aplica a você ou isto não te incomoda de forma alguma.

1. Eu fico inseguro com a aparência dos meus dentes.

Não se aplica a mim Não me incomoda	Me incomoda POUCO	Me incomoda MUITO
--	----------------------	----------------------

N/A 1 2 3 4

2. Eu tenho problemas para morder.

Não se aplica a mim Não me incomoda	Me incomoda POUCO	Me incomoda MUITO
--	----------------------	----------------------

N/A 1 2 3 4

3. Eu tenho problemas para mastigar.

Não se aplica a mim Não me incomoda	Me incomoda POUCO	Me incomoda MUITO
--	----------------------	----------------------

N/A 1 2 3 4

4. Há alguns alimentos que evito comer porque a maneira como os meus dentes se encaixam torna isso difícil.

Não se aplica a mim Não me incomoda	Me incomoda POUCO	Me incomoda MUITO
--	----------------------	----------------------

N/A 1 2 3 4

5. Eu não gosto de comer em lugares públicos.

Não se aplica a mim Não me incomoda	Me incomoda POUCO	Me incomoda MUITO
--	------------------------------	------------------------------

N/A 1 2 3 4 →

6. Eu tenho dores na minha face ou no maxilar.

Não se aplica a mim Não me incomoda	Me incomoda POUCO	Me incomoda MUITO
--	------------------------------	------------------------------

N/A 1 2 3 4 →

7. Eu não gosto de ver meu rosto de lado (perfil).

Não se aplica a mim Não me incomoda	Me incomoda POUCO	Me incomoda MUITO
--	------------------------------	------------------------------

N/A 1 2 3 4 →

8. Eu passo muito tempo analisando meu rosto no espelho.

Não se aplica a mim Não me incomoda	Me incomoda POUCO	Me incomoda MUITO
--	------------------------------	------------------------------

N/A 1 2 3 4 →

9. Eu passo muito tempo analisando meus dentes no espelho.

Não se aplica a mim Não me incomoda	Me incomoda POUCO	Me incomoda MUITO
--	------------------------------	------------------------------

N/A 1 2 3 4 →

10. Eu não gosto que tirem fotografia de mim.

Não se aplica a mim Não me incomoda	Me incomoda POUCO	Me incomoda MUITO
--	------------------------------	------------------------------

N/A 1 2 3 4 →

11. Eu não gosto de ser visto em vídeo.

Não se aplica a mim Não me incomoda	Me incomoda POUCO	Me incomoda MUITO
--	------------------------------	------------------------------

N/A 1 2 3 4

12. Eu costumo olhar fixamente para os dentes das pessoas.

Não se aplica a mim Não me incomoda	Me incomoda POUCO	Me incomoda MUITO
--	------------------------------	------------------------------

N/A 1 2 3 4

13. Eu costumo olhar fixamente para os rostos de outras pessoas.

Não se aplica a mim Não me incomoda	Me incomoda POUCO	Me incomoda MUITO
--	------------------------------	------------------------------

N/A 1 2 3 4

14. Eu fico inseguro com a aparência do meu rosto.

Não se aplica a mim Não me incomoda	Me incomoda POUCO	Me incomoda MUITO
--	------------------------------	------------------------------

N/A 1 2 3 4

15. Eu tento cobrir a minha boca quando encontro as pessoas pela primeira vez.

Não se aplica a mim Não me incomoda	Me incomoda POUCO	Me incomoda MUITO
--	------------------------------	------------------------------

N/A 1 2 3 4

16. Eu me preocupo em encontrar as pessoas pela primeira vez.

Não se aplica a mim Não me incomoda	Me incomoda POUCO	Me incomoda MUITO
--	------------------------------	------------------------------

N/A 1 2 3 4

17. Eu me preocupo que as pessoas irão fazer comentários que magoam sobre a minha aparência.

Não se aplica a mim Não me incomoda	Me incomoda POUCO	Me incomoda MUITO
--	----------------------	----------------------

N/A 1 2 3 4

18. Eu sinto falta de confiança quando eu saio socialmente.

Não se aplica a mim Não me incomoda	Me incomoda POUCO	Me incomoda MUITO
--	----------------------	----------------------

N/A 1 2 3 4

19. Eu não gosto de sorrir quando me encontro com pessoas.

Não se aplica a mim Não me incomoda	Me incomoda POUCO	Me incomoda MUITO
--	----------------------	----------------------

N/A 1 2 3 4

20. Eu às vezes fico deprimido por causa da minha aparência.

Não se aplica a mim Não me incomoda	Me incomoda POUCO	Me incomoda MUITO
--	----------------------	----------------------

N/A 1 2 3 4

21. Eu às vezes acho que as pessoas estão me encarando.

Não se aplica a mim Não me incomoda	Me incomoda POUCO	Me incomoda MUITO
--	----------------------	----------------------

N/A 1 2 3 4

22. Comentários sobre a minha aparência realmente me chateiam ou aborrecem, mesmo quando sei que as pessoas estão apenas brincando.

Não se aplica a mim Não me incomoda	Me incomoda POUCO	Me incomoda MUITO
--	----------------------	----------------------

N/A 1 2 3 4

ANEXO I – PARECER CEP

UNIVERSIDADE POSITIVO -
UNICENP

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DA EMENDA**

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO CLÍNICA E GENÉTICA DAS DESORDENS TEMPOROMANDIBULARES DE PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA ORTOGNÁTICA

Pesquisador: Rafaela Scariot de Moraes

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 2

CAAE: 80846317.8.0000.0093

Instituição Proponente: CENTRO DE ESTUDOS SUPERIORES POSITIVO LTDA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.658.262

ANEXO II - STREGA

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary material 01. STREGA Reporting Recommendations, Extended from STROBE Statement.

	Item No	Recommendation	Page No
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	1
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	1
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	2,3
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	3
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	3,4
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	3,4
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	3,4
		(b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case	N.A.
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	3,4
Data sources/measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	3,4
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	N.A.

Study size	10	Explain how the study size was arrived at	N.A.
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	4
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	5
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	5
		(c) Explain how missing data were addressed	5
		(d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	N.A.
		(e) Describe any sensitivity analyses	N.A.

Results

Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	5
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	5
		(c) Consider use of a flow diagram	Supplementary material 02
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	5
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	5
		(c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	N.A.
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time	N.A.
		<i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure	N.A.
		<i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures	Table 2, Table 3, Table 4

Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	N.A.
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	N.A.
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	N.A.
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	N.A.
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	6-9
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	7-8
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	6-10
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	6-10
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	10

ANEXO III – TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, Rafaela Scariot de Moraes da Universidade Positivo, estou convidando você, paciente do Serviço de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofaciais a participar de um estudo intitulado **Avaliação Clínica e Genética das Desordens Temporomandibulares em Pacientes Submetidos à Cirurgia Ortognática**. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços importantes em todas as áreas, e sua participação é fundamental.

- a) O objetivo desta pesquisa é descobrir se ocorrem modificações nas células de sua boca em função da deformidade dentofacial (DDF). Além disso, descobrir se a causa desta doença está associada aos genes que participam da resposta de defesa do seu corpo.
- b) Caso você participe da pesquisa, será necessário fazer um bochecho com uma água adoçada por 2 minutos e depois passaremos suavemente uma espátula de madeira em sua bochecha para colhermos as suas células. Para tanto você deverá comparecer no Ambulatório da UP e UFPR para uma consulta de acompanhamento por aproximadamente 40 minutos.
- c) É possível que você experimente algum desconforto. No entanto, esses procedimentos não oferecerem qualquer tipo de risco ou dor ao participante. A coleta da sua saliva e a raspagem com a espátula de madeira não são capazes de provocar nenhum risco a sua saúde. Os benefícios esperados desta pesquisa são: todos os participantes da pesquisa e a sociedade serão beneficiados, uma vez que, possibilita medidas preventivas em casos em que sejam encontradas alterações celulares.
- d) A qualquer momento, você poderá solicitar à mim informações sobre a pesquisa. Este termo será feito em duas vias originais assinadas, uma delas ficará com você (pesquisado) e a outra comigo (pesquisador).
- e) A sua participação neste estudo é voluntária. Contudo, se você não quiser mais fazer parte da pesquisa, não implicará na interrupção de seu atendimento e/ou tratamento, que está assegurado. Você não receberá e nem pagará nada ao participar.
- f) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos pesquisadores que executam a pesquisa e pelas autoridades legais. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a sua **identidade seja preservada e mantida sua confidencialidade**. Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código de identificação.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Curitiba, ____ de _____ de _____

(Assinatura do sujeito de pesquisa ou responsável legal)

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE

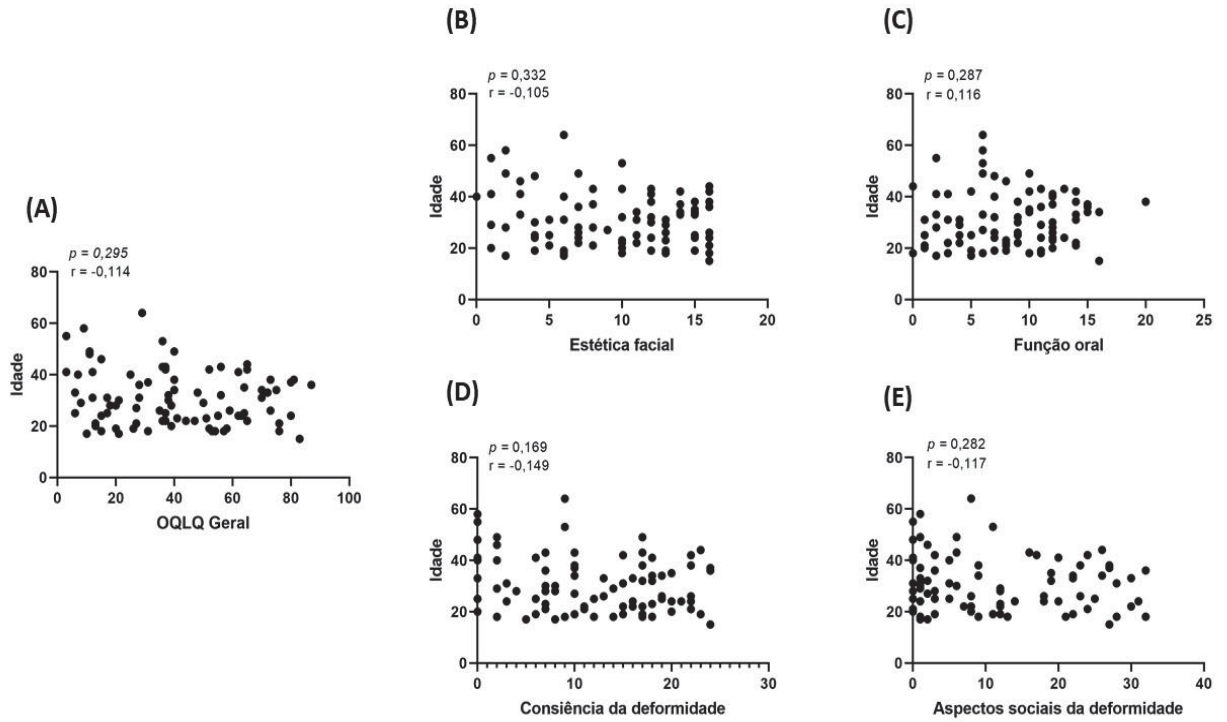
Contatos Importantes:

Pesquisador: Rafaela Scariot de Moraes (41) 3317-3454

Comitê de Ética em Pesquisa CEP/SD: (41) 3317- 3260

Conselho Nacional de Ética em Pesquisa: (61) 3315-5878

ANEXO IV - CORRELAÇÃO DE SPEARMAN



Correlação de Spearman entre a idade e o questionário de vida. A, OQLQ geral. B, Domínio 1 do OQLQ. C, Domínio 2 do OQLQ. D, Domínio 3 do OQLQ. E, Domínio 4 do OQLQ.

ANEXO V – NORMAS DA REVISTA

Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology

ISSN:2212-4404

CLASSIFICAÇÃO DE Periódicos 2013-2016 (Qualis): A2

Guide for authors

Declaration of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential competing interests include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Authors must disclose any interests in two places: 1. A summary declaration of interest statement in the title page file (if double-blind) or the manuscript file (if single-blind). If there are no interests to declare then please state this: 'Declarations of interest: none'. This summary statement will be ultimately published if the article is accepted. 2. Detailed disclosures as part of a separate Declaration of Interest form, which forms part of the journal's official records. It is important for potential interests to be declared in both places and that the information matches. More information.

If there is any overlap between the submission and any other material, published or submitted, detail the nature of and reason for the overlap for the editors' assessment. Although poster presentations and abstracts are not considered duplicate publication, they should be stated on the title page. Further information about Elsevier's standards for publication ethics is available at <https://www.elsevier.com/publishingethics>.

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see 'Multiple, redundant or concurrent publication' for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service Crossref Similarity Check.

Use of inclusive language

Inclusive language acknowledges diversity, conveys respect to all people, is sensitive to differences, and promotes equal opportunities. Articles should make no assumptions about the beliefs or commitments of any reader, should contain nothing which might imply that one individual is superior to another on the grounds of race, sex, culture or any other characteristic, and should use inclusive language throughout. Authors should ensure that writing is free from bias, for instance by using 'he or she', 'his/her' instead of 'he' or 'his', and by making use of job titles that are free of stereotyping (e.g. 'chairperson' instead of 'chairman' and 'flight attendant' instead of 'stewardess').

Authorship

All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

All authors must have seen and approved the submission of the manuscript and be willing to take responsibility for the entire manuscript. All persons listed as authors must meet the criteria for authorship according to the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication" available at <http://www.icmje.org>. All persons who are identified as authors must have made substantial contribution to the manuscript through significantly contributing to the conception, design, analysis or interpretation of data; drafting or significantly revising the manuscript; and providing final approval of the manuscript throughout all its iterations. All three of these conditions must be met by each author. No additional authors can be added after submission unless editors receive agreement from all authors and detailed information is supplied as to why the author list should be amended. Persons who contribute to the effort in supporting roles should not be included as authors; they should be acknowledged at the end of the paper (see Acknowledgments below).

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

Funding body agreements and policies

Elsevier has established a number of agreements with funding bodies which allow authors to comply with their funder's open access policies. Some funding bodies will reimburse the author for the gold open access publication fee. Details of existing agreements are available online.

After acceptance, open access papers will be published under a noncommercial license. For authors requiring a commercial CC BY license, you can apply after your manuscript is accepted for publication.

Language (usage and editing services)

Please write your text in standard, grammatical English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the English Language Editing service available from Elsevier's WebShop (<http://webshop.elsevier.com/languageediting/>) or visit our customer support site (<https://service.elsevier.com>) for more information. Such assistance does not guarantee acceptance but may enhance the review, improve the chance of acceptance, and reduce the time until publication if the article is accepted.

Informed consent and patient details

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in the paper. Appropriate consents, permissions

and releases must be obtained where an author wishes to include case details or other personal information or images of patients and any other individuals in an Elsevier publication. Written consents must be retained by the author but copies should not be provided to the journal. Only if specifically requested by the journal in exceptional circumstances (for example if a legal issue arises) the author must provide copies of the consents or evidence that such consents have been obtained. For more information, please review the Elsevier Policy on the Use of Images or Personal Information of Patients or other Individuals. Unless you have written permission from the patient (or, where applicable, the next of kin), the personal details of any patient included in any part of the article and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail. If the manuscript is accepted, the Editors reserve the right to determine whether it will be published in the print edition or solely in the Internet edition of the Journal.

Submit your article

Please submit your article via <http://ees.elsevier.com/tripleo>.

Use of word processing software

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the Guide to Publishing with Elsevier). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

LaTeX

You are recommended to use the Elsevier article class `elsarticle.cls` to prepare your manuscript and BibTeX to generate your bibliography.

Our LaTeX site has detailed submission instructions, templates and other information.

Article structure

Essential Title Page Information

The title page of the manuscript should include the title of the article, the full name of the author(s), academic degrees, positions, and institutional affiliations. The corresponding author's address, business and home telephone numbers, fax number,

and e-mail address should be given. Disclosures must appear on the title page (see Disclosures).

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names, academic degrees, positions, and institutional affiliations.** Where the family name may be ambiguous (e.g., a double name), please indicate this clearly. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.
- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. Ensure that phone numbers (with country and area code) are provided in addition to the e-mail address and the complete postal address. Contact details must be kept up to date by the corresponding author.
- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.
- **Disclosures must appear on the title page** (see "Conflict of Interest" above).

Include on the title page a word count for the abstract (if relevant to article type), a complete manuscript word count (to include body text and figure legends), number of references, number of figures/tables, and number of supplementary elements, if any.

Statement of Clinical Relevance

For Original research, Review, and MPMU manuscripts, please provide a brief statement of no more than 40 words that succinctly summarizes the clinical relevance of the findings described in your manuscript.

For example:

"The risk of postoperative bleeding complications in patients in whom anticoagulation is continued for dental surgery is exceedingly small and is outweighed by the small risk of serious and sometimes fatal embolic events when anticoagulation is interrupted for dental surgery." (Wahl et al. 119(2) <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2014.10.011>)

Abstract

A structured abstract, limited to 200 words, must be used for data-based research articles. The structured abstract is to contain the following major headings: Objective(s); Study Design; Results; and Conclusion(s). The Objective(s) reflects the purpose of the study, that is, the hypothesis that is being tested. The Study Design should include the setting for the study, the subjects (number and type), the treatment or intervention, and the type of statistical analysis. The Results include the outcome of the study and statistical significance if appropriate. The Conclusion(s) states the significance of the results. For nondata-based submissions, the abstract should be an unstructured summary of less than 150 words. No abstract is needed for submissions to the CPC section.

Subdivision - unnumbered sections

Divide your article into the following clearly defined sections. Each subsection is given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line. Subsections should be used as much as possible when cross-referencing text: refer to the subsection by heading as opposed to simply 'the text'.

Introduction

State the problem being investigated, summarize the existing knowledge to place the problem in context, and describe the hypothesis and general experimental design. Avoid a detailed literature survey or a summary of the results.

Materials and Methods

As relevant, the Materials and Methods section should describe in adequate detail the experimental subjects, their important characteristics, and the methods, apparatus, and procedures used so that other researchers can reproduce the experiment. When the manuscript submitted reports on research in which humans are involved as experimental subjects directly or indirectly, the Materials and Methods section must indicate that the protocol was reviewed by the appropriate institutional review board (IRB), is in compliance with the Helsinki Declaration, and that each subject in the project signed a detailed informed consent form. Authors should verify compliance with the Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996 (HIPAA) before submission. Provide sufficient detail to allow the work to be reproduced. Methods already published should be indicated by a reference; only relevant modifications should be described.

Animals. Please indicate that protocols were reviewed by the appropriate institutional committee with respect to the humane care and treatment of animals used in the study.

Results

Results should be clear and concise and presented in a logical sequence. Tables and illustrations may be helpful in clarifying the findings and can reduce the length of the manuscript.

Discussion

The Discussion states the significance of the results and limitations of the study. Authors should discuss their findings in the framework of previously published research. They should explain why their results support or contradict existing knowledge. If appropriate, the authors may suggest further research to follow up on their findings.

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Units

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI.

Dental Nomenclature. Because of competing dental nomenclature systems, confusion can be eliminated by identifying teeth by their name, rather than a number or letter. Be consistent throughout the manuscript.

In tables, use the Universal Numbering System to identify the teeth. For example, the maxillary right permanent lateral incisor is designated tooth 7. The mandibular right deciduous second molar is designated tooth T. Identify the numbers/letters in the footnote to the table like any other abbreviations.

Math formulae

Present simple formulae in the line of normal text where possible and use the solidus (/) instead of a horizontal line for small fractional terms, e.g., X/Y. In principle, variables are to be presented in italics. Powers of e are often more conveniently denoted by exp. Number consecutively any equations that have to be displayed separately from the text (if referred to explicitly in the text).

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors can build footnotes into the text, and this feature may be used. Otherwise, please indicate the position of footnotes in the text and list the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

Acknowledgments

The names of persons who have contributed substantially to a manuscript but who do not fulfill the criteria for authorship, along with their conflicts of interest, funding sources, and industry relations, if relevant, are to be listed in the Acknowledgment section. This section should include individuals who provided any writing, editorial, statistical assistance, etc. Collate acknowledgments in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. Do not include statements of the authors' funding, conflicts, or other disclosures in the Acknowledgments; these must appear on the title page.

References

Citation in text

References should be complete and reflect the current state of knowledge on the topic. Make sure all references have been verified and are cited consecutively in the text (not including tables) by superscript numbers. The reference list should be typed double-spaced on a separate page of the manuscript file and numbered in the same order as the reference citations appear in the text.

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not to be cited in the reference list but are to

be cited in parentheses at the appropriate place in the text. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication, and publication information must be updated if the manuscript is accepted.

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is highly encouraged.

A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Reference style

If accepted, the reference style used by the journal will be applied to the accepted article by Elsevier at the proof stage. Make sure the information in each reference is complete and correct. To see the format used by the journal, refer to a recent issue.

Journal abbreviation source

Journal names should be abbreviated according to the List of Title Word Abbreviations: <http://www.issn.org/services/online-services/access-to-the-ltwa/>.

Mendeley

Users of Mendeley Desktop can easily install the reference style for this journal by clicking the following link:

<http://open.mendeley.com/use-citation-style/oral-surgery-oral-medicine-oral-pathology-and-oral-radiology>

When preparing your manuscript, you will then be able to select this style using the Mendeley plug-ins for Microsoft Word or LibreOffice.

Artwork

Electronic artwork

Illustrations should be numbered with Arabic numerals in the order of appearance in the text and accompanied by suitable legends (see Figure Captions).

A reasonable number of halftone illustrations or line drawings will be reproduced at no cost to the author. At the editors' discretion, color illustrations may be published in grayscale with the color image available in the online edition of the Journal; elaborate tables and extra illustrations, if accepted, may also appear as supplementary material in the online edition only. Typewritten or freehand lettering on illustrations is not acceptable. All lettering must be done professionally, and letters should be in proportion to the drawings or photographs on which they appear.

Figures must be submitted in electronic figure file format. For best reproduction, images should be submitted in .tif format. Figures in .jpg format may be acceptable if they meet minimum resolution guidelines. Images embedded in programs such as PowerPoint or Word will not be accepted. Photographic images must be submitted at 300 ppi (pixels per inch) with the following dimensions: Full page 5" wide (1,500 pixels wide) or half page 3" wide (900 pixels wide). Screen capture resolutions (typically 72 ppi) will not provide adequate reproduction quality. Line-art images (charts, graphs) must be submitted at 1200 ppi with the following dimensions: Full page 5" wide (6000 pixels wide) or half page 3" wide (3600 pixels wide).

Avoid background gridlines and other formatting that do not convey information (e.g., superfluous use of 3-dimensional formatting, background shadings). All images should be cropped to show only the area of interest and the anatomy necessary to establish a regional frame of reference. Although multipart figures are not preferred, if they are used, label multipart figures with capital letters (e.g., A, B, C, etc); do not exceed nine parts to one figure. If images are to be combined in one figure, they should be the same height and magnification to facilitate reproduction.

For advice on image enhancement and annotation refer to Corl FM, et al. A five-step approach to digital image manipulation for the radiologist. *RadioGraphics* 2002;22:981-992.

For further information, please see <https://www.elsevier.com/artwork>.

See also Permissions.

Color artwork

If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color on the Web (e.g., ScienceDirect and other sites) in addition to color reproduction in print. For further information on the preparation of electronic artwork, please see <https://www.elsevier.com/artworkinstructions>. Please note: Because of technical complications that can arise by converting color figures to 'gray scale' (for the printed version should you not opt for color in print), please submit in addition usable black and white versions of all the color illustrations.

Illustration services

Elsevier's WebShop offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

Figure captions

Each illustration must be accompanied by a legend. These should be typed double-spaced on a separate page. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used. If an illustration has been taken from

published or copyrighted material, the legend must give full credit to the original source and accompanied by signed, written permission from the copyright holder (see Permissions below).

Artwork: General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations to appear as a separate page in the manuscript file.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the printed version.
- Submit each illustration as a separate file.

A detailed guide on electronic artwork is available on our website: <https://www.elsevier.com/artworkinstructions>

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

Please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 ppi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1200 ppi.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Tables

Number tables consecutively using Roman numerals in accordance with their appearance in the text.

Each table should be submitted as a separate file. Tables should be self-explanatory and should supplement, not duplicate, the text. All table reference citations should be repeats of numbers assigned within the text, not initial citations. A concise title should be supplied for each table. All columns should carry concise headings describing the data therein. Type all footnotes immediately below the table and define abbreviations (see also Dental Nomenclature above). If a table or any data therein have been previously published, a footnote to the table must give full credit to the original source and accompanied by signed, written permission from the copyright holder (see Permissions below).

Supplementary Data

To save print pages and/or shorten an article to a readable length while allowing for detailed information to be available to interested readers, authors are encouraged to provide information that is essential for the discussion of the results of the submission in the submission itself and utilize supporting information to describe experimental

details and nonessential but useful information as Supplementary Material. If the manuscript is accepted for print publication, a reference to the online material will appear in the print version.

Supplementary files offer the author additional possibilities to publish supporting applications, high-resolution images, background datasets, sound clips and more. Supplementary files supplied will be published online alongside the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect: <http://www.sciencedirect.com>. In order to ensure that your submitted material is directly usable, please provide the data in one of our recommended file formats. Authors should submit the material in electronic format together with the article and supply a concise and descriptive caption for each file. For more detailed instructions please visit our artwork instruction pages at <https://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

Upload material, figures, and tables for online publication under the submission item "Supplementary Material" through the EES system. Be sure to change the description of the Supplementary Material to reflect the content; for example, Supplementary Detailed Methodology, Supplementary Figure Sx, Supplementary Table Sx.

Please order material such as Figures and Supplemental Figures separately in order of the callouts/first mentions in the text. For example: Figure 1, Figure 2; Supplemental Figure S1, Supplemental Figure S2, etc.

In the text be sure that you add behind the reference to the supplemental material "(Supplemental Table Sx; available at [URL/link])." *To be provided by the production department.

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

Reference Style

Text: Indicate references by superscript number(s) in the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.

Example: '..... as demonstrated.^{3,6} Barnaby and Jones⁸ obtained a different result'

List: Number the references in the list in the order in which they appear in the text.

Examples:

Reference to a journal publication:

1. J. van der Geer, J.A.J. Hanraads, R.A. Lupton, The art of writing a scientific article, *J. Sci. Commun.* 163 (2010) 51–59.

Reference to a book:

2. W. Strunk Jr., E.B. White, *The Elements of Style*, fourth ed., Longman, New York, 2000.

Reference to a chapter in an edited book:

3. G.R. Mettam, L.B. Adams, How to prepare an electronic version of your article, in: B.S. Jones, R.Z. Smith (Eds.), *Introduction to the Electronic Age*, E-Publishing Inc., New York, 2009, pp. 281–304.

[dataset] 5. Oguro, M, Imahiro, S, Saito, S, Nakashizuka, T. Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions, *Mendeley Data*, v1; 2015. <http://dx.doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>.

Data visualization

Include interactive data visualizations in your publication and let your readers interact and engage more closely with your research. Follow the instructions here to find out about available data visualization options and how to include them with your article.

Imaging Data DICOM Viewer

If your paper contains images generated from DICOM data, you may receive an invitation from the Section editor(s) after submission inviting you to complement your online article by providing volumetric radiological data of a case, a specific example, or multiple datasets in DICOM format. Readers will be able to interact, adjust, display, and view the DICOM data using an interactive viewer embedded within your article. Specifically, the viewer will enable users to explore the DICOM data as 2D orthogonal MPR series, 3D volume rendering and 3D MIP. Specific enhancements include zoom, rotate and pan 3D reconstructions, section through the volume, and change opacity and threshold level. Each DICOM dataset will have to be zipped in a folder and uploaded to the online submission system via the "DICOM dataset" submission category. The recommended size of a single uncompressed dataset is 200 MB or less. Please provide a short informative description for each dataset by filling in the 'Description' field when uploading each ZIP file. Note: All datasets will be available for download from the online article on ScienceDirect, so please ensure that all DICOM files are anonymized before submission. For more information see: <https://www.elsevier.com/about/content-innovation/radiological-data>

Video

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. . In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect. Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our video instruction pages. Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

Permissions

Upload written permissions from the copyright holder to republish previously published material. Authors are responsible for obtaining and uploading any needed permissions and for clearly and completely identifying any overlapping material and/or quoted or paraphrased passages with proper attribution in the text to avoid plagiarism (including self-plagiarism). The Permissions FAQ for Authors is available at <https://www.elsevier.com/authors/permission-seeking-guidelines-for-elsevier-authors>. For assistance, please contact Elsevier's Permissions Helpdesk: +1-800-523-4069 x 3808; +1-215-239-3805; permissionshelpdesk@elsevier.com

Written, signed permission(s) from the patient or legal guardian is/are required for publication of recognizable photographs. Clearly state in your cover letter that patient consent has been obtained and has been uploaded under "Permission/s." If it is impossible to obtain a consent form, the image(s) must be removed or sufficiently cropped to the area of interest only or otherwise changed so the patient cannot be recognized. However, blurring or placing bars over the eyes is no longer acceptable to eliminate the need for a signed consent form. The restrictions for photos have become very strict.

For more information, refer to <https://www.elsevier.com/about/company-information/policies/patient-consent>.

Letters to the Editor

Letters to the Editor should be a succinct comment pertaining to a paper(s) published in the Journal within the past year or to related topics. Provide a unique title for the Letter on the title page with complete contact information for the author(s). Double-space the text of the Letter. References, including reference to the pertinent article(s) in the Journal, should conform to style for manuscripts (see References). If accepted, the author(s) of the pertinent article(s) may be contacted to prepare a response to the comment.

Announcements

Announcements must be received by the Editorial Office at least 10 weeks before the desired month of publication. Items published at no charge include those received from a sponsoring society of the Journal; courses and conferences sponsored by state, regional, or national dental organizations; and programs for the dental profession sponsored by government agencies. All other announcements selected for publication by the Editor carry a charge of \$60 US, and the fee must accompany the request to publish.

Research data

This journal encourages and enables you to share data that supports your research publication where appropriate, and enables you to interlink the data with your published articles. Research data refers to the results of observations or experimentation that validate research findings. To facilitate reproducibility and data reuse, this journal also encourages you to share your software, code, models, algorithms, protocols, methods and other useful materials related to the project.

Below are a number of ways in which you can associate data with your article or make a statement about the availability of your data when submitting your manuscript. If you are sharing data in one of these ways, you are encouraged to cite the data in your manuscript and reference list. Please refer to the "References" section for more information about data citation. For more information on depositing, sharing and using research data and other relevant research materials, visit the research data page.

Data linking

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives them a better understanding of the research described.

There are different ways to link your datasets to your article. When available, you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the database linking page.

For supported data repositories a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect.

In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

Data statement

To foster transparency, we encourage you to state the availability of your data in your submission. This may be a requirement of your funding body or institution. If your data is unavailable to access or unsuitable to post, you will have the opportunity to indicate why during the submission process, for example by stating that the research data is confidential. The statement will appear with your published article on ScienceDirect. For more information, visit the Data Statement page.

Submission Checklist

The following list will be useful during the final checking of an article prior to sending it to the journal for review. Please consult this Guide for Authors for further details of any item.

Ensure that the following items are present:

- Letter of submission, to include disclosure of any previous publications or submissions with any overlapping information
- Statement of clinical relevance (uploaded separately)
- Title page
- Title of article
- Full names(s), academic degree(s), affiliation(s) and titles of author(s)
- Author to whom correspondence, proof, and reprint requests are to be sent, including address and business and home telephone numbers, fax number, and e-mail address
- Any conflict of interest statement(s), disclosure(s), and/or financial support information, including donations
- Word count for the abstract (if relevant to article type), a complete manuscript word count (to include body text and figure legends), number of references, and number of figures/tables
- Structured abstract (double-spaced as part of manuscript file), as relevant to article type
- Article proper (double-spaced)
- Statement of IRB review and compliance with Helsinki Declaration (stated in Methods section of manuscript, as relevant)
- References (double-spaced on a separate page of the manuscript file)
- Figure legends (double-spaced, on a separate page of the manuscript file)
- Tables (double-spaced, uploaded separately as word processing [eg, .doc] files)
- Illustrations, properly formatted (uploaded as separate files)
- Video/computer graphics, properly formatted (uploaded as separate files)
- Signed permission to reproduce any previously published material, in all forms and media (scanned in as a file and uploaded as Permission)
- Signed permission to publish photographs of identifiable persons from the individual or legal guardian specifying permission in all forms and media (scanned in as a file and uploaded as Permission)