

AMANDA PEREIRA DE JESUS

**AVALIAÇÃO CEFALOMÉTRICA EM PACIENTES
ADULTOS COM DEFICIÊNCIA ISOLADA DO
HORMÔNIO DO CRESCIMENTO TRATADOS COM
TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL**

Aracaju
2016

AMANDA PEREIRA DE JESUS

**AVALIAÇÃO CEFALOMÉTRICA EM PACIENTES
ADULTOS COM DEFICIÊNCIA ISOLADA DO
HORMÔNIO DO CRESCIMENTO TRATADOS COM
TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL**

Monografia apresentada ao departamento de Odontologia como requisito parcial à conclusão de curso de Odontologia da Universidade Federal de Sergipe para obtenção do grau de cirurgiã-dentista.

Área de concentração: Estágio em Clínica Odontológica Integrada

Orientador: Prof. Dr. Luiz Alves de Oliveira Neto

Aracaju
2016

AMANDA PEREIRA DE JESUS

**AVALIAÇÃO CEFALOMÉTRICA EM PACIENTES
ADULTOS COM DEFICIÊNCIA ISOLADA DO
HORMÔNIO DO CRESCIMENTO TRATADOS COM
TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL**

Aracaju, 06//09/2016.

Monografia aprovada como requisito parcial à conclusão do curso de odontologia da Universidade Federal de Sergipe para obtenção do grau de cirurgião-dentista.

Prof. Dr^a. Luiz Alves de Oliveira Neto – Orientador (Presidente)

Universidade Federal de Sergipe

Prof. Dr. Alexandre de Albuquerque Franco- 1º Examinador

Prof. Dr. Wilton Mitsunari Takeshita- 2º Examinador

Universidade Federal de Sergipe

*Dedico esta obra àqueles que
primeiro sonharam com a realização deste
curso: Meus pais José Armando e Alda.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me concedido força, coragem e por colocar no caminho pessoas especiais que ajudaram a superar as dificuldades.

Aos meus pais José Armando e Alda pela vida, amor. Sempre torceram pelo meu sucesso. Muito obrigado por garantir meus estudos e realizar todos os meus sonhos. Amo muito vocês!

Aos meus irmãos Ananda e Kauã pelo amor incondicional.

Ao meu querido namorado Floro, pelo conforto emocional imprescindível para a superação desse grande desafio. Amo você!

A todos os meus familiares pelo carinho e atenção que me dispensaram nessa jornada.

Ao meu orientador, Professor Dr. Luiz Alves de Oliveira Neto, pela oportunidade em fazer parte da sua linha de pesquisa "Consequências da deficiência isolada e vitalícia do hormônio do crescimento no complexo craniofacial". Obrigada pela paciência, ensinamentos e disponibilidade para execução desse projeto.

À Universidade Federal de Sergipe, por me proporcionar a oportunidade de cursar a graduação na área de Odontologia.

Ao Cnpq pelo incentivo financeiro uma vez que este estudo fez parte do Pibic.

A Associação dos Anões de Itabaianinha, pelo suporte durante a pesquisa de campo e colaboração durante os estudos.

Ao Centro de Imagem por cederem gentilmente materiais necessários para a pesquisa e pelo trabalho realizado com sucesso.

A todos meus colegas de curso, pela amizade e carinho, em especial a Camilla, Érika, Júnior, Wionara, e as parceiras de Pibic Lorena e Naiara. Sei que essa amizade é para toda a vida.

A todos os professores do Departamento de Odontologia, pelos ensinamentos recebidos e por se mostrarem exemplo de dedicação a Odontologia.

Aos pacientes, pela generosa compreensão e confiança durante o meu aprendizado.

A todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho e não foram citados, estejam certos de que não foram esquecidos. Meus sinceros agradecimentos.

JESUS, Amanda Pereira. **Avaliação cefalométrica em pacientes adultos com DIGH tratados com terapia de reposição hormonal.** Universidade Federal de Sergipe, 2016.

RESUMO

Em Itabaianinha – Sergipe identificou-se uma grande família apresentando uma mutação inativadora no gene receptor do hormônio liberador do hormônio do crescimento, causando uma deficiência isolada do GH (DIGH). Esses pacientes apresentam uma DIGH severa e não associada à deficiência de outros hormônios hipofisários, que provoca baixa estatura severa e proporcionada. Alguns destes pacientes realizaram durante a adolescência a terapia de reposição com GH, resultando na sua estatura foi aumentada, e através de um estudo realizado em 2007 pode-se observar que esses pacientes apresentavam clinicamente um aumento vertical da face, modificando assim as proporções e o perfil facial destes em relação aos pacientes não tratados, porém pouco se sabe sobre seus efeitos no complexo craniofacial. O presente trabalho, pioneiro, visa caracterizar a influência do GH no crescimento craniofacial em oito indivíduos que foram submetidos ao tratamento hormonal. As medidas foram realizadas por análise cefalométrica de um grupo homogêneo com deficiência genética e isolada e grave do hormônio do crescimento com tratamento reposicional comparando-os com o grupo de nanismo sem reposição, onde foram avaliadas medidas lineares, angulares e razões. Com a suplementação do GH, a amplitude das medidas reduziu, desta forma, todas as medidas cefalométricas aproximaram-se da normalidade. As medidas mais afetadas com a reposição hormonal foram: Comprimento de maxila e o ângulo gonial. A terapia hormonal com GH aumenta as medidas lineares, porém não houve modificação das medidas angulares, e apresentou tendência a normalização das medidas cefalométricas.

PALAVRAS-CHAVES:

Hormônio do Crescimento Humano, Deficiência, Crescimento Craniofacial, Cefalometria.

JESUS, Amanda Pereira. **Cephalometric evaluation in adult patients with IGHD treated with hormone replacement therapy**. Federal University of Sergipe, 2016.

ABSTRACT

In Itabaianinha - Sergipe we identified a large family that has an inactivating mutation in releasing hormone receptor gene of growth hormone, causing isolated deficiency of GH (IGHD). These severe IGHD patients has no deficiency of other pituitary hormones, which causes severe low and proportionate stature. Some of these patients had done during adolescence replacement therapy with GH, resulting in height increased and a study in 2007 observed that these patients clinically presented vertical rise of the face, thereby modifying the proportions and facial profile of these compared to untreated patients, but little is known about its effects on the craniofacial complex. This work, pioneer, aims to characterize the influence of GH on craniofacial growth in eight subjects who underwent hormonal treatment. The measurements were performed by cephalometric analysis of a homogeneous group with genetic and isolated and severe growth hormone deficiency treatment with reposicional comparing them with dwarfism group without replacement, where linear and angular measurements were evaluated reasons. With supplementation of GH, the extent of the measures reduced in this way, all cephalometric measurements were close to normal. The most affected measures with hormone replacement were jaw length and gonial angle. Hormonal therapy with GH increases the linear measurements, but there was no change in angular measurements, and trends presented the normalization of cephalometric measurements.

KEYWORDS:

Human Growth Hormone, Disability, Craniofacial Growth, Cephalometry

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1- Esquema representativo do controle estimulatório do eixo GH-IGF, e sua ação nos órgãos periféricos. O GHRH é o mais importante fator estimulatório na secreção de GH;	16
FIGURA 2- Mutação de splicing no início do intron 1 do gene receptor do pela substituição de uma Guanina por Adenina (IVS1+ 1, G→A), truncando completamente a expressão do receptor	19
FIGURA 3- Radiografia em norma Lateral.....	28
FIGURA 4- Traçado das estruturas anatômicas e demarcação dos 12 pontos de referência ...	29

LISTA DE TABELAS

TABELA1- Valores absolutos as medidas angulares dos pacientes com deficiência isolada do hormônio do crescimento com tratamento de reposição hormonal.	31
TABELA 2- Valores absolutos das medidas lineares dos pacientes com deficiência isolada do hormônio do crescimento com tratamento de reposição hormonal.	31
TABELA 3- Escores de desvio padrão (EDP) para dados cefalométricos, crescimento somático e cefálico de pacientes com deficiência isolada do hormônio de crescimento tratados e não tratados (DIGH).	32

LISTA DE ABREVIATURAS

DGH- Deficiência do Hormônio de Crescimento

DIGH - Deficiência Isolada do Hormônio de Crescimento

GH- Growth Hormone, Hormônio de Crescimento

GHIH-GH Inhibiting Hormone, Hormônio Inibidor do GH ou Somatostatina

GHRH-GH Releasing Hormone, Hormônio Liberador do GH

GHRHR - Receptor do Hormônio Liberador do GH

IGF-I- Fator de crescimento insulina- símile tipo I

IGFs- Fatores de Crescimento Insulina- Símile

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1	HORMÔNIO DO CRESCIMENTO E O EIXO GH-IGF-I.....	15
2.2	CRESCIMENTO CRANIOFACIAL NA DEFICIÊNCIA DO GH.	17
2.3	EFEITOS DO TRATAMENTO COM GH	19
3	OBJETIVOS.....	23
3.1	OBJETIVO GERAL	23
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	23
4	METODOLOGIA	24
4.1	ÁREA DE ESTUDO	24
4.2	CASUÍSTICA.....	25
4.3	AVALIAÇÃO CRANIOFACIAL	25
4.4	GRUPO DE REFERÊNCIA.....	28
4.5	ANÁLISE DOS DADOS.....	29
5	RESULTADOS.....	31
6	DISCUSSÃO.....	34
7	CONCLUSÕES.....	37
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38
	ANEXO 01	41
	ANEXO 02	42
	ANEXO 03	43

1 INTRODUÇÃO

O mecanismo de controle do crescimento craniofacial é uma interação complexa que se dá através da interação entre hormônios, genes e nutrição. Caso ocorra uma desordem neste mecanismo o mesmo pode acarretar em um desequilíbrio no padrão de crescimento. (HWANG; CHA, 2004)

O hormônio do crescimento (GH) e a insulina como fatores de crescimento (IGF-I, IGF-2) são influências do eixo do metabolismo normal do osso, e são um importante regulador do crescimento e desenvolvimento pós-natal (LITSAS, 2015). Alterações na secreção desses hormônios (GH, IGF-1, IGF-2) prejudica o crescimento somático e craniofacial. Durante o desenvolvimento a hiposecreção de GH leva ao nanismo, enquanto que a hipersecreção resulta em gigantismo. (DE FARIA et al, 2009).

Salvatori e colaboradores (1999) descreveram na cidade de Itabaianinha-Sergipe, nordeste do Brasil uma nova mutação autossômica recessiva no gene do receptor do Hormônio Liberador do Hormônio de Crescimento (GHRH-R), que causa uma deficiência isolada do GH. Esses indivíduos são popularmente conhecidos como “Anões de Itabaianinha”, e apresentam uma deficiência isolada do hormônio do crescimento (DIGH) severa e não associada à deficiência de outros hormônios hipofisários, devido a uma mutação tipo *splicing* no início do *intron 1* do gene do receptor do hormônio liberador do GH (GHRH-R) pela substituição de uma Guanina por Adenina (IVS1+ 1, G→A), truncando completamente a expressão do receptor.

A DIGH de Itabaianinha provoca como características fenotípicas: baixa estatura severa e proporcionada, redução vertical da face (facies de boneca), fronte proeminente com redução do perímetro craniano proporcional a estatura, voz com timbre alto e agudo (SOUZA, 2004).

Em 2007, Oliveira-Neto realizou um levantamento clínico das características dentárias, orais e faciais dos Anões de Itabaianinha, onde observou que não havia modificações clinicamente significativas nos dentes, porém a deficiência genética do hormônio do crescimento havia resultado em uma redução das dimensões ósseas faciais, sobretudo da altura facial, embora não foram efetuadas medições acuradas destas dimensões. Clinicamente, também observou-se que os pacientes tratados com GH apresentavam um crescimento vertical da face, o que clinicamente alterou o perfil facial destes em relação aos pacientes não tratados.

Para se avaliar o crescimento craniofacial um dos métodos mais utilizados é o exame cefalométrico, este serve também como uma ótima ferramenta de diagnóstico das estruturas determinantes de uma má oclusão (BEHBEHANIA, 2006).

Oliveira-Neto et al, em 2011, avaliou cefalometricamente os pacientes com DIGH não tratados, concluindo que todas medidas lineares foram reduzidas e não houve redução das medidas angulares.

O principal papel da suplementação de GH em indivíduos com deficiência de GH é aumentar o crescimento somático e linear, porém a terapia com GH parece ter respostas variáveis na região craniofacial. Os efeitos somáticos são bem documentados, porém pouco se sabe sobre os efeitos na região craniofacial.

Desta forma, o presente trabalho, pioneiro, visa caracterizar o crescimento craniofacial por meio de análise cefalométrica de um grupo com deficiência genética e isolada e grave do hormônio do crescimento que foram submetidos a terapia hormonal com GH. Os resultados obtidos poderão ser revertidos em benefícios para a população em estudo, como terapêutica estética e funcional, podendo ainda reforçar a importância do tratamento de reposição com GH.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Para facilitar a compreensão, apresentaremos os achados científicos relacionados ao presente trabalho subdivididos em três categorias:

- Hormônio do Crescimento e o eixo GH–IGF-I
- Crescimento Craniofacial na Deficiência do GH
- Efeitos do tratamento com GH

2.1 HORMÔNIO DO CRESCIMENTO E O EIXO GH–IGF-I

A hipófise ou glândula pituitária, uma pequena glândula situada na sela turca (cavidade óssea na base do crânio), secreta hormônios que desempenham papel importante no controle das funções metabólicas de todo o organismo. Dentre esses hormônios hipofisários, encontra-se o hormônio do crescimento (GH, *growth hormone*) também conhecido por hormônio somatotrópico ou somatotropina (AGUIAR-OLIVEIRA et al., 2004).

A secreção do hormônio de crescimento é controlada pelo hipotálamo, este libera o hormônio liberador de GH (GHRH) e a somatostatina, que irão interagir com hormônios circulantes tanto no hipotálamo quanto na hipófise. A somatostatina atua na secreção de GH inibindo a liberação de GH (SAAD et al, 2010). A secreção de GH ocorre de forma pulsátil e a sua concentração dependente da idade, sendo caracterizada por uma secreção aumentada na puberdade e uma diminuição com o avanço da idade (LITSAS, 2015).

O lobo anterior da hipófise é o responsável pela secreção de GH, e atua promovendo o crescimento de todo o corpo, influenciando na síntese de proteínas, multiplicação das células e diferenciação celular (BOGUSZEWSKI, 2001). A secreção dos hormônios hipofisários é controlada pelos hormônios de liberação e inibição hipotalâmicos, respectivamente: hormônio de liberação do GH (GHRH, *GH releasing hormone*) e hormônio de inibição do GH ou somatostatina (GHIH, *GH inhibiting hormone*). A ligação do hormônio liberador de GH ao seu receptor (GHRHR, GHRH receptor) é um dos estímulos para a produção e secreção do GH (SALVATORI, 2004).

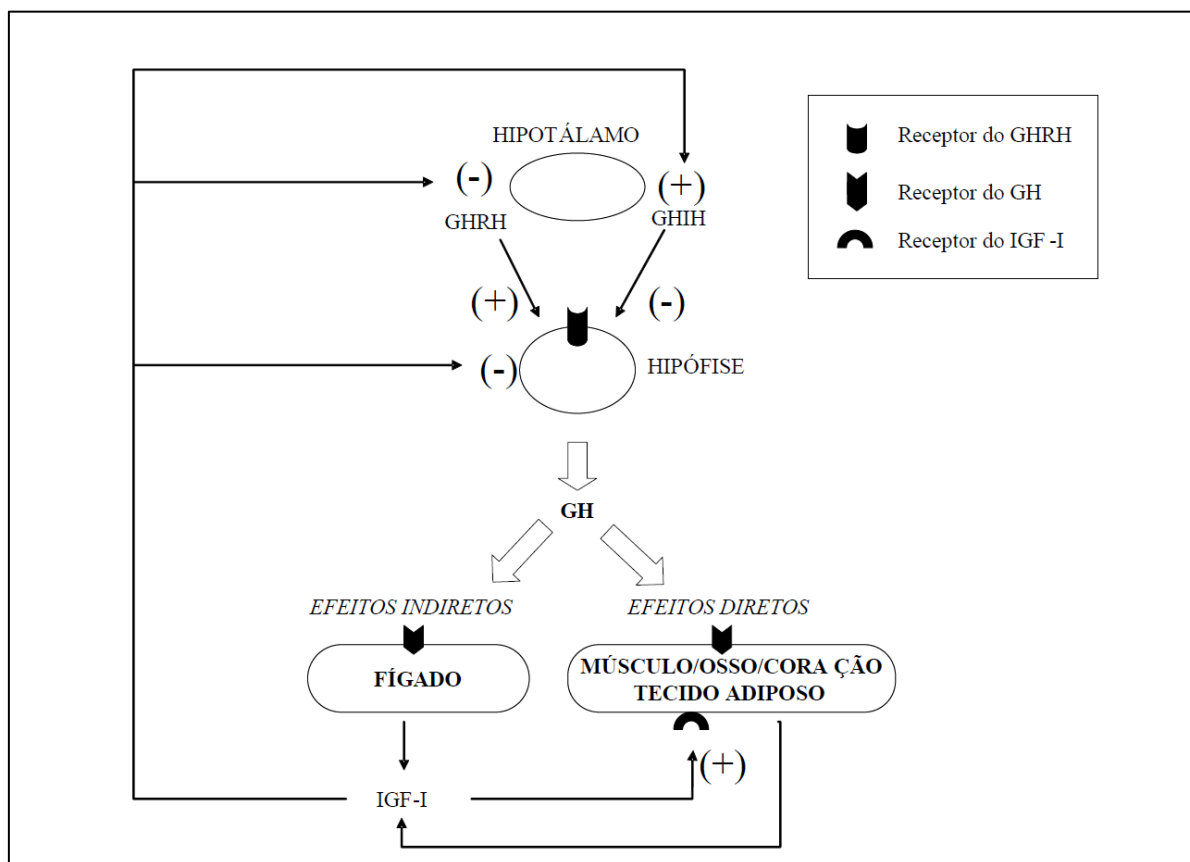


FIGURA 1- Esquema representativo do controle estimulatório do eixo GH-IGF, e sua ação nos órgãos periféricos. O GHRH é o mais importante fator estimulatório na secreção de GH;

Fonte: Oliveira-Neto, 2011.

Na promoção do crescimento o GH atua diretamente nos receptores da cartilagem dos ossos e indiretamente através do estímulo à produção hepática e tecidual do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I), maior responsável pelos seus efeitos biológicos (SALVATORI, 2004).

2.2 CRESCIMENTO CRANIOFACIAL NA DEFICIÊNCIA DO GH.

A primeira mutação no GHRH humano foi identificada na Índia em uma família com deficiência isolada de GH por Wajnarach, et al., em 1996.

No Brasil a uma mutação autossômica recessiva inativadora do gene do GHRH foi descrita por Salvatori em 1999 na cidade de Itabaianinha. O município de Itabaianinha está localizado no sul do estado de Sergipe, à aproximadamente 120 Km de Aracaju (Capital), possui cerca de 30,8 mil habitantes, destes 19 mil habitam a zona rural. Os “Anões de Itabaianinha”, como são conhecidos, apresentam uma mutação de *splicing* no início do *intron* 1 do gene receptor do GHRH pela substituição de uma Guanina por uma Adenina (IVS1+1, G → A) (Figura 2). Apresentando como características fenotípicas: baixa estatura severa e proporcionada, redução vertical da face (fascies de boneca), fronte proeminente, pele precocemente enrugada, voz com timbre alto e agudo, cabelos finos e esparsos, e não apresentam as alterações associadas a deficiência múltiplas de outros homônios hipofisários.

No mundo existem apenas três outras genealogias com a deficiência isolada do GH devido a uma mutação no gene receptor do GHRH. Essas três famílias apresentam uma troca de Guanina por Timina no *exón* 3, e são conhecidas por: Anões de *Bombain* (Índia), Anões de *Sindh* (Paquistão), e Anões de *Delf* (Sri Lanka). Tanto a mutação de Itabaianinha quanto os *Bombain*, *Sindh* e *Delf*, provocam um truncamento do receptor do GHRH, apresentando assim características clínicas similares e representam um fenótipo típico de deficiência.

Oliveira-Neto em 2007 realizou um levantamento clínico das características dentais, orais e faciais dos pacientes com DIGH de Itabaianinha, onde concluiu que, a deficiência genética do hormônio de crescimento altera as dimensões ósseas faciais, embora não tenham sido efetuadas medições acuradas destas dimensões. Clinicamente o autor encontrou distúrbios oclusais, apinhamento severo e má oclusão, e dentes com formação adequada de esmalte, porém com um tamanho discrepante à cavidade oral.

Kjellberg e colaboradores (2000) realizaram uma pesquisa a fim de estudar a morfologia craniofacial em meninos com baixa estatura ou crescimento lento pós-natal. Esses pacientes poderiam ter deficiência isolada de GH ou secreção normal de GH. Para isso utilizou-se quarenta e oito rapazes com baixa estatura, onde vinte meninos com idade média de 12,1 anos foram classificados com deficiência de GH (com nível máx. abaixo de 20mU/L), e vinte e oito rapazes com idade média de 11,6 anos foram classificados como não deficientes em GH (secretando GH acima de 20 um/L). O grupo de referência para comparação dos cefalogramas consistiu de 109 indivíduos saudáveis com idade média de 12 anos, destes 44 meninos foram selecionados. Para avaliação craniofacial foram realizadas radiografias laterais e traçado cefalométrico com 10 medidas lineares e 12 medidas angulares. Nos resultados os autores observaram que todas as medidas, com exceção da base do crânio e do corpo mandibular, foram menores no grupo de estudo. O ângulo gonial aumentado, maxila e mandíbula retropositionadas também foram características significativas dos meninos de baixa estatura.

Em 2011 Oliveira-Neto realizou outro estudo com os Anões de Itabaianinha, desta vez através de um estudo cefalométrico transversal com nove indivíduos DIGH genotipados para a mutação GHRH-R avaliou-se nove medidas lineares e cinco medidas angulares. Os autores observaram que todas as medidas lineares foram reduzidas na DIGH, sendo a medida mais afetada o comprimento maxilar total. Já as medidas angulares não foram reduzidas e o ângulo goníaco foi maior nos indivíduos com DIGH. Assim, os indivíduos com DIGH tendem a apresentar redução em todas as medidas lineares. Exceto pelo ângulo goníaco, as medidas angulares não foram reduzidas e nem as razões faciais, sugerindo que a redução das medidas lineares ocorreu com proporcionalidade.

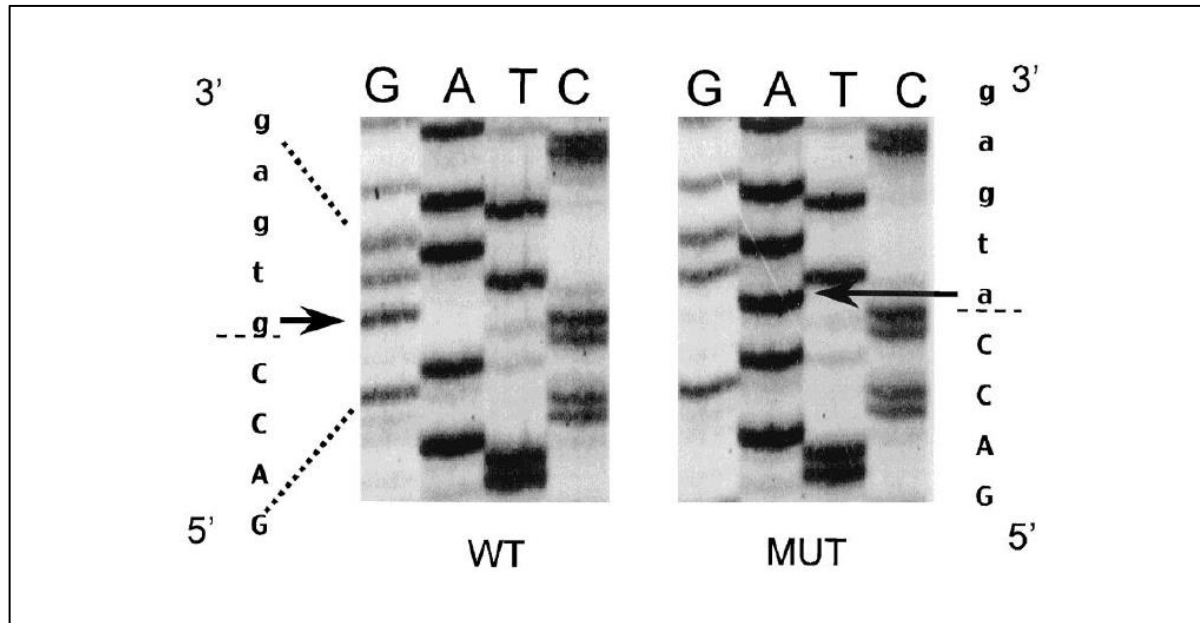


FIGURA 2- Mutação de *splicing* no início do intron 1 do gene receptor do pela substituição de uma Guanina por Adenina (IVS1+ 1, G→A), truncando completamente a expressão do receptor;

Fonte: Salvatori, R. et al. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:917-923

2.3 EFEITOS DO TRATAMENTO COM GH

Além de seu efeito geral de provocar o crescimento propriamente dito, o hormônio do crescimento apresenta diversos efeitos metabólicos, específicos, incluindo (1) aumento da síntese de proteínas, na maioria das células do corpo; (2) aumento da mobilização dos ácidos graxos do tecido adiposo, aumento do nível de ácidos graxos no tecido adiposo e aumento de ácidos graxos, como fonte de energia; e (3) redução da utilização da glicose pelo organismo. (GUYTON E HALL, 2011).

A suplementação hormonal com GH é uma terapia aceita e eficaz para aumentar a estatura em crianças com deficiência do GH. Considerando que os efeitos do GH no crescimento de ossos longos e estatura são relativamente bem compreendidos, porém menos se sabe sobre os efeitos da suplementação de GH no crescimento ósseo de outras regiões do corpo, como no esqueleto craniofacial. Embora uma associação entre desenvolvimento somático e

craniofacial tenha sido claramente estabelecida, demonstrou-se que o GH tem um efeito menor pronunciado sobre o crescimento craniofacial quando comparado com a altura. (SINGLETON et al, 2006). Em 2006 Singleton e colaboradores realizaram um estudo com ratos Lewis com níveis de GH entre 6 e 10% do normal e com níveis de outros hormônios hipofisários normais, a fim de se investigar a susceptibilidade diferencial das medidas craniofaciais. Os ratos foram divididos em grupos: grupo um de ratos em crescimento com injeção de GH (n=8), grupo dois de ratos em crescimento com injeção veículo (n=9) e grupo três com ratos do tipo selvagem (controle) com injeção veículo (n=9). Começando a cerca de 24 dias de idade, todos os animais foram pesados e radiografados semanalmente durante 3 semanas. As radiografias foram digitalizadas juntamente com os pontos padronizados. Como resultado os autores concluíram que todas as medidas craniofaciais mostrou alguma recuperação do crescimento.

Além do efeito sobre o crescimento longitudinal, o uso do hormônio em crianças com deficiência do GH deve objetivar a normalização da composição corporal, com diminuição da massa gorda e obtenção do pico de massa óssea adequada. Para que haja uma melhor resposta o tratamento deve ser iniciado o quanto antes e fazer o uso regular da medicação durante o tratamento (VILLAR, 2013).

A terapia com o hormônio de crescimento tem impacto direto sobre a massa óssea e o tamanho do osso. No complexo craniofacial o GH regula a formação de cartilagem, o tratamento com GH em crianças acelera o crescimento craniofacial. (SALAS-FLORES et al., 2010).

Cantu e colaboradores (1997) realizaram um estudo com uma amostra de 40 crianças diagnosticadas com deficiência idiopática do hormônio do crescimento, esta amostra foi dividida em três grupos com base na duração da terapia de reposição hormonal. Um grupo de 14 crianças não tratadas (menos de 0,2 anos de terapia) foi comparada com 13 indivíduos que tinham recebido terapia a curto prazo (0,2-2 anos) e 13 indivíduos com terapia de longo prazo (mais de 2 anos). A idade média do grupo não tratado foi de 10,7 anos; as médias das idades dos grupos de curto e longo prazo no início do tratamento foram 8,6 e 7,1 anos, respectivamente. Para avaliar o desenvolvimento craniofacial, foram realizadas radiografias em norma lateral, e oito medições foram calculadas. O autor concluiu que, a altura, idade óssea, altura facial anterior (N-Me), altura facial posterior (S-Go) e comprimento da base posterior do

crânio possuíam diferenças significativas entre os grupos não tratada, a curto e longo prazo. O tratamento com GH produziu efeitos significativos para comprimento de base posterior do crânio e altura facial.

Funatsu e colaboradores (2006) estudaram cinquenta e sete pacientes (33 meninos e 24 meninas, com idades compreendidas entre 4,5 a 16,7 anos) com DGH, classificando-os em três grupos de acordo com a duração da terapia GH: grupo não tratado, o grupo de terapia de curto prazo, e o grupo de terapia de longo prazo. Foram realizadas radiografias laterais para estudar e avaliar as medições craniofaciais por idade e sexo, usando escores de desvio padrão correspondentes. No grupo não tratado, a base anterior do crânio, altura total facial, comprimento maxilar, comprimento total mandibular, comprimento do corpo mandibular e altura do ramo foram menores do que os valores padrão. Em comparação com o grupo não tratado, o grupo terapia de longo prazo tinham uma altura facial, comprimento maxilar e altura do ramo significativamente maior.

Kjellberg e Wikland em 2007 estudaram quarenta e oito meninos com baixa estatura. Dos 48 pacientes, dois foram excluídos, um por ter interrompido o tratamento com GH após 2 meses e o outro porque sofria de síndrome alcoólica fetal. Vinte e cinco meninos foram classificados como deficiência do hormônio do crescimento, enquanto 21 com baixa estatura idiopática, definida como inferior a -2 DP. Os pacientes fizeram tratamento de reposição hormonal durante uma média de 5,7 anos. Durante o período do estudo, oito (de 40) meninos foram tratados com aparelhos ortodônticos fixos. Para avaliar o crescimento craniofacial foram realizadas radiografias laterais padrão no início do tratamento com GH e depois anualmente durante o período de crescimento de 4 anos, dez linear, 12 medições angulares foram calculadas. Como resultado se observou que todas as variáveis lineares mostrou crescimento. Não houve diferença na resposta de crescimento foram observadas tanto entre os meninos com deficiência do hormônio do crescimento e os meninos com baixa estatura idiopática.

De Faria et al, 2009 realizou um estudo com 20 pacientes que apresentavam deficiência de GH, estes foram divididos em dois grupos: grupo 1 (n = 6), sem tratamento com GH no início do estudo, e o grupo 2 (n = 14), com tratamento do GH em curso. As doses de GH (0,1-0,15 U / kg / dia) foram ajustadas para manter o fator de crescimento. Foram realizadas

medidas antropométricas, análises cefalométricas e fotografias faciais, para verificar o perfil e a harmonia facial, estes foram realizados anualmente por pelo menos 3 anos. Onde o autor concluiu que nenhum dos pacientes desenvolveu desarmonia facial durante o estudo e que os pacientes que apresentavam desarmonia facial após a suplementação do hormônio haviam chegado a um perfil harmônico. Já com relação à avaliação cefalométrica os autores concluíram que, no grupo 1 foi observado um aumento significativo na base posterior do crânio (S-Ar), maxilar inferior (Co-Gn) e terço inferior da face (NS-Me) na comparação das medidas obtidas na primeira e última radiografia. No grupo 2, não houve diferença estatisticamente significativa na análise cefalométrica para ambos os sexos.

Salas-Flores, em 2010 realizou um estudo com 46 pacientes onde a idade variava de 4 a 18 anos. Esses pacientes foram divididos em dois grupos: o grupo de referência com 23 indivíduos saudáveis; e o grupo de estudo com 23 indivíduos com deficiência do hormônio do crescimento em terapia de reposição. O diagnóstico da deficiência do hormônio do crescimento se deu a partir de exames laboratoriais onde o nível de GH era abaixo de 10ng/mL e altura em dois desvios padrões ou mais abaixo da altura média normal para indivíduos da mesma idade e sexo. Para avaliar as alterações craniofaciais foram realizadas radiografias em norma lateral, onde observou-se que entre o grupo referência e o grupo tratado não houve diferença significativa em idade óssea e idade dentária. Compararam-se os valores médios das medições lineares de acordo com o sexo e a faixa etária. Entre os meninos observou-se diferenças significativas no comprimento mandibular. As medidas angulares apresentaram um ligeiro incremento no ângulo do plano mandibular e ângulo da base do crânio. Entre as meninas todas as medições foram menores, exceto a altura anterior da face.

Embora o efeito da GH sobre os componentes ósseos craniofaciais seja pouco compreendido, crê-se que a terapia de reposição hormonal com hormônio de crescimento afeta principalmente as regiões craniofaciais, onde o crescimento dessa região é mediado por cartilagem (HWANG; CHA, 2004).

Até o presente momento não há relatos na literatura sobre os efeitos do tratamento hormonal com GH nos pacientes com a DIGH.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Caracterizar a influência do GH no crescimento craniofacial por meio de análise cefalométrica de um grupo homogêneo com deficiência genética, isolada e grave do hormônio do crescimento submetidos ao tratamento com hormônio.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Avaliar as medidas cefalométricas lineares em pacientes adultos tratados com terapia hormonal.
- Avaliar as medidas cefalométricas angulares em pacientes adultos tratados com terapia hormonal.
- Comparar as características craniofaciais da deficiência isolada e genética dos pacientes adultos com DIGH tratada e não tratada com terapia hormonal.

4 METODOLOGIA

A presente pesquisa está inserida na linha de pesquisa “Consequências da deficiência isolada e vitalícia do hormônio do crescimento no complexo craniofacial” coordenada pelo Prof. Dr. Luiz Alves de Oliveira Neto e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Sergipe sob CAE 0007.0.107.0.000-08. E também é parte complementar do projeto “Consequências da deficiência isolada e vitalícia do hormônio de crescimento”, sob responsabilidade do Prof. Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira, e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Sergipe conforme parecer nº. 1361/2004, registrado no CEP sob o nº. 043/2004, e no Conselho Nacional em Pesquisa (CONEP) sob o nº. 10212 (Anexo 3). Desta forma, todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido concordando em participar desta pesquisa.

4.1 ÁREA DE ESTUDO

Situado na zona oeste do Centro-Sul do Estado de Sergipe, o município de Itabaianinha fica à aproximadamente 154 km da capital Aracaju. Possui cerca de 40 mil habitantes e área territorial de 478 km². As famílias dessa região apresentam como principal atividade de sustento a agricultura e as olarias artesanais. Embora provenientes do meio rural, a grande maioria dos anões e seus familiares estão em fase de urbanização. A frequência fenotípica da DIGH em Itabaianinha é bastante elevada (1:279) tornando-se maior se considerarmos Carretéis(1:32), um aglomerado rural a 14 km ao noroeste do município (anexo 2), onde nasceram os anões e todos os seus ancestrais (SOUZA, 1997).

4.2 CASUÍSTICA

Foi realizado um estudo transversal em Itabaianinha com indivíduos portadores de DIGH. Os indivíduos foram convidados a participar do estudo através de um anúncio publicado na “Associação do crescimento físico de Itabaianinha- Sergipe”. Dentre os 10 pacientes que realizaram tratamento, oito indivíduos com DIGH se voluntariaram (3 homens e 5 mulheres; média de idade de 19,5 anos) alcançando os critérios de inclusão:

- Comprovada mutação no gene GHRH;
- Níveis baixos de IGF-I;
- Tratamento prévio com GH anterior (GLEESON et al., 2007)
- Apresentar os parâmetros radiográficos: presença de pelo menos 2 incisivos centrais e 2 molares, superiores e inferiores, em oclusão.

Os exames genéticos e laboratoriais foram realizados em estudos anteriores a este trabalho (SALVATORI et al., 1999; AGUIAR-OLIVEIRA et al., 1999), permitindo selecionar os pacientes conforme os critérios de inclusão supracitados.

4.3 AVALIAÇÃO CRANIOFACIAL

Foram realizadas telerradiografias da face em norma lateral no aparelho Xmind tome CEPH (figura 3) regulado em 70 Kvp e miliamperagem variável obedecendo à distância de 1,52m entre as fontes de radiação e o filme, as tomadas foram realizadas com a cabeça posicionada em um cefalostato e orientada para o plano horizontal de *Frankfurt* com os dentes na posição de MIH. O filme utilizado foi da marca Kodak, com écran lanex regular e processadas pelo método tempo/temperatura segundo as normas do fabricante. As tomadas radiográficas adotaram as normas de biossegurança e bioproteção e foram realizadas em uma clínica especializada em Aracaju.

Após a obtenção das telerradiografias foi feita a análise cefalométrica, anexando-se uma folha de papel *ultraphan* que com o auxílio de um transferidor, esquadro e régua foram traçados os contornos das estruturas dento faciais e de tecido mole de interesse para o estudo. Os exames radiográficos e análise cefalométrica foram digitalizados, delineando os contornos das estruturas anatômicas dentofaciais e de tecidos moles de interesse para o estudo, obtendo assim nove medidas lineares e cinco angulares. Com a utilização do *software Ortoview*, foi criada uma análise personalizada composta pelas medidas lineares (N-Me, ENA-Me, S-Go, Co-Gn, Go-Me, Ar-Go, Co-A, S-N, S-Ar), Angulares (SNA, SNB, ANB, FMA, Ar.Go-Me). As medições foram computadas pelo *software 2.5 Ortoview* (CIRRUS Informatica, São Bernardo do Campo, SP Brasil), e os valores SDS pareados por sexo foram calculados.

- Pontos de Referência:

Foram demarcados os seguintes pontos de referência (Figura 4):

1. S (sela): ponto central na sela túrca;
2. N (násio): ponto mais anterior da sutura frontonasal;
3. Po (pório): ponto mais superior do contorno do meato acústico externo;
4. Or (orbitário): ponto mais inferior do contorno da órbita;
5. Co (condílio): ponto mais pósterio-superior do contorno da cabeça da mandíbula;
6. ENA (espinha nasal anterior): ponto localizado na extremidade anterior e superior da maxila;
7. A (subespinhal): ponto mais profundo da concavidade anterior da Maxila;
8. B (supramentoniano): ponto mais profundo da concavidade anterior da sínfise mandibular;
9. Gn (gnátio): ponto mais ântero-inferior da sínfise mandibular;
10. Me (mentoniano): ponto localizado no limite mais inferior da curvatura da sínfise mandibular;
11. Go (gônio): ponto mais pósterio-inferior do contorno do ângulo da mandíbula, formado pela projeção da bissetriz dos planos posterior do ramo e mandibular;
12. Ar (Articular): Interseção das imagens da superfície da base do crânio (base esfenoidal) e da superfície posterior do colo do côndilo.

Utilizando o *software Ortoview*, criou-se uma análise personalizada composta pelas seguintes medidas:

- **Medidas lineares**

1. Linha N-Me: distância linear entre o ponto násio (N) e o mentoniano (Me); indica a altura facial anterior total.
2. Linha ENA-Me: distância linear entre os pontos espinha nasal anterior (ENA) e mentoniano (Me); indica a altura do terço ântero-inferior da face.
3. Linha S-Go: distância linear entre o ponto sela (S) e gônio (Go); indica a altura facial posterior.
4. Linha Co-Gn: distância linear entre os pontos condílio (Co) e gnátio anatômico (Gn); determina a altura do ramo mandibular.
5. Linha Go-Me: distância linear entre os pontos Gônio (Go) e Mentoniano (Me); determina o comprimento do corpo mandibular .
6. Linha Ar-Go: distância linear entre os pontos Articular (Ar) e o Gônio (Go); determina o comprimento do ramo mandibular.
7. Linha Co-A: distância linear entre os pontos condílio (Co) e o ponto A; determina o comprimento da maxila
8. Linha S-N : distância linear entre os pontos sela (S) e o násio (N) determina o comprimento da base anterior do crânio.
9. Linha S-Ar: distância linear entre os pontos sela (S) e o Articular (Ar) determina o comprimento da base posterior do crânio.

- **Medidas Angulares**

1. Ângulo SNA: ângulo formado pela interseção das linhas (S-N) e (N-A). Indica a relação ântero-posterior da maxila com a base do crânio;
2. Ângulo SNB: ângulo formado pela interseção das linhas (S-N) e (N-B). Indica a relação ântero-posterior da mandíbula com a base do crânio;
3. Ângulo ANB: ângulo formado pela interseção das linhas (N-A) e (N-B). Representa a relação ântero-posterior da maxila com a mandíbula;
4. Ângulo FMA: ângulo formado pela interseção dos planos de Frankfurt (Po-Or) com o mandibular (Go-Me). Indica o ângulo do plano mandibular.

5. Ângulo Ar.Go-Me: ângulo formado pela interseção da linha (Ar-Go) e o plano mandibular (Go-Me). Indica o ângulo gonial.

4.4 GRUPO DE REFERÊNCIA

As grandezas Cefalométricas obtidas da amostra foram comparadas com as medidas cefalométricas presentes no Atlas de medidas cefalométricas referente à população brasileira com estatura normal (MARTINS et al.,1998)



FIGURA 3- Radiografia em norma Lateral

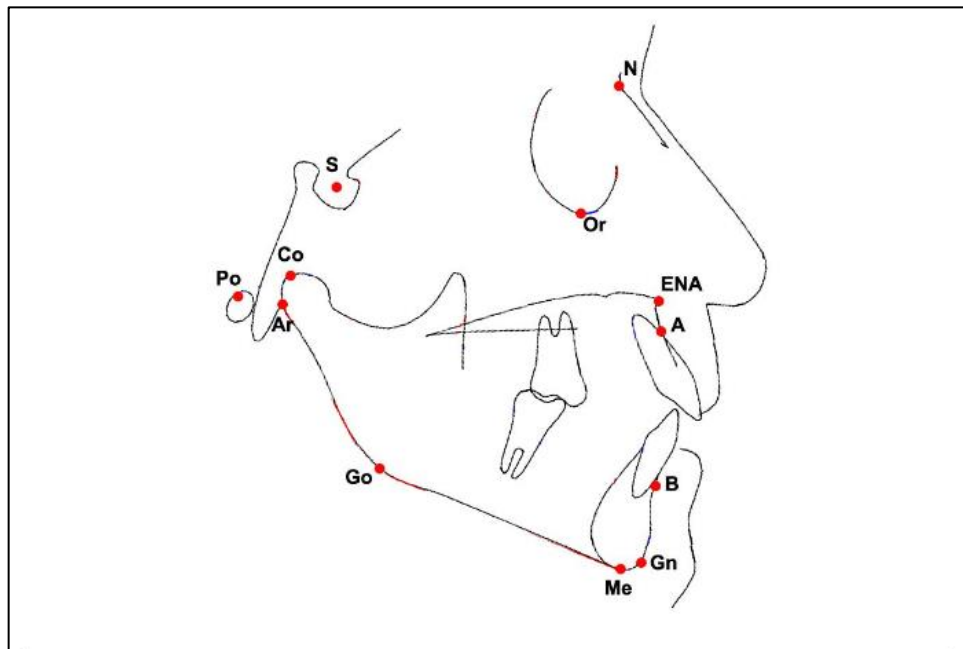


FIGURA 4- Desenho das estruturas anatômicas e demarcação dos 12 pontos de referência

4.5 ANÁLISE DOS DADOS

A análise estatística foi realizada no programa SPSS/PC (*Statistical Service Solutions Inc.*, Chicago IL) para Windows, versão 15 (2006), com a execução do *t* de *student* para comparar a diferença entre as grandezas cefalométricas dos pacientes com DIGH e os do grupo de referência. Um valor de *p* menor que 0,05 foi considerado significativo.

Para confrontar medidas lineares e angulares, os valores foram convertidos para Escore Desvio Padrão (EDP), permitindo assim saber quantas unidades de desvio-padrão cada grandezas do grupo de referência. O EDP é calculado de acordo com a fórmula: $EDP = (x - \bar{x}) / DP$, onde *x* é a média de cada medida cefalométrica da amostra, $\bar{x}$ e DP são referentes respectivamente a média e ao desvio padrão do grupo de referência.

Foi utilizado o teste ANOVA de uma via, com nível de significância de 5%, para verificar se havia diferença entre o valor médio das grandezas em EDP da amostra. O teste de Tukey foi utilizado para detectar a diferença entre as grandezas em EDP de pares de variáveis.

5 RESULTADOS

Os Valores absolutos da análise cefalométrica dos oito indivíduos participantes com a DIGH tratados com terapia hormonal estão demonstrados na tabela 1 para medidas angulares e tabela 2 para lineares. Dos oito participantes, três são homens e cinco são mulheres, com média de idade de 19,5 anos, e altura de 141,91 cm.

TABELA1- Valores absolutos as medidas angulares dos pacientes com deficiência isolada do hormônio do crescimento com tratamento de reposição hormonal.

PACIENTE	SNA	SNB	ANB	FMA	Ar.Go.Me	Perímetro Craniano (cm)
01	76,1	76,7	-0,6	23,7	132,2	54,0
02	80,4	79,9	0,6	19,5	120,4	54,0
03	76,1	74,3	1,8	28,7	141,6	54,5
04	80,9	78,6	2,2	20,0	126,6	54,5
05	77,6	77,3	0,3	18,9	122,5	54,0
06	79,7	77,1	2,5	27,6	128,2	49,5
07	77,3	75,1	2,2	32,4	119,1	53,0
08	76,2	75,0	1,2	27,0	133,5	53,5

TABELA 2- Valores absolutos das medidas lineares dos pacientes com deficiência isolada do hormônio do crescimento com tratamento de reposição hormonal.

PACIENTE	Co-A	Ar-Go	Go-Me	Co-Gn	ENA-Me	N-Me	S-Go	S-N	S-Ar
01	81,7	47,8	61,0	106,4	59,8	107,3	69,9	68,0	29,5
02	88,0	46,4	71,2	112,4	60,5	105,4	71,7	73,0	29,3
03	85,7	42,3	66,6	108,0	62,1	109,9	65,2	69,2	31,6
04	85,0	43,0	66,9	108,8	56,2	104,3	71,6	69,2	33,7
05	77,8	48,1	63,1	102,4	58,7	106,6	72,8	66,4	29,5
06	81,5	36,8	61,9	99,3	57,0	97,7	62,8	68,9	30,1
07	75,6	41,3	66,3	102,8	63,3	113,3	69,2	67,1	28,7
08	83,9	43,8	65,2	109,4	63,7	110,0	66,7	68,2	30,3

A tabela 3 mostra os valores de EDP, altura, CP, medidas cefalométricas angulares e lineares dos indivíduos com DIGH com e sem tratamento do hormônio GH.

TABELA 3- Escores de desvio padrão (EDP) para dados cefalométricos, crescimento somático e cefálico de pacientes com deficiência isolada do hormônio de crescimento tratados e não tratados (DIGH).

	Grupo com tratamento de reposição hormonal (n=8)		Grupo com DIGH sem tratamento (Oliveira-Neto, 2011)		Diferença entre os grupos	
	Média do EDP±DP	Variação	Média do EDP±DP	Variação	Δ (Diferença das médias)	p *
SNA	-1,2±0,7	-2,3 to -0,3	-1,0±1,6	-2,3 to 2,0	0,2	0,7625
SNB	-0,8±0,7	-1,6 to 0,4	-1,0±2,4	-3,2 to 3,9	0,2	0,8631
ANB	-0,6±0,8	-1,9 to 0,4	-0,2±1,6	-3,6 to 1,2	0,4	0,5436
FMA	-0,7±1,1	-2,0 to 1,2	0,0±1,8	-2,5 to 2,5	0,6	0,3932
AR.GO.ME	0,6±1,0	-0,8 to 2,2	2,5±1,1	0,9 to 4,4	1,9	0,0022
CO-A	-2,8±1,9	-6,7 to -0,8	-6,5±1,7	-8,8 to -3,3	3,7	0,0008
AR-GO	-1,5±0,7	-2,6 to -0,5	-2,5±1,5	-3,9 to -0,5	1,0	0,0867
GO-ME	-1,8±0,9	-3,0 to -0,1	-4,2±0,8	-5,1 to -2,9	2,3	<0.000 01
CO-GN	-2,6±0,8	-3,9 to -1,3	-4,4±0,7	-5,5 to -3,4	1,8	0,0003
ANS-ME	-1,7±0,6	-2,7 to -1,0	-2,7±0,7	-4,2 to -1,8	1,0	0,0107
N-ME	-2,8±0,9	-3,7 to -1,2	-4,3±0,9	-5,9 to -3,2	1,6	0,0029
S-GO	-2,2±0,7	-3,2 to -1,1	-4,4±1,1	-5,5 to -2,2	2,2	0,0003
S-N	-1,2±1,8	-4,0 to 1,7	-4,1±1,7	-6,8 to -1,6	2,9	0,0040
S-AR	-1,5±0,8	-3,4 to -0,5	-4,9±1,1	-6,3 to -3,0	3,3	<0.000 01
ALTURA	-3,7±1,0	-5,2 to -1,9	-6,6±1,2	-9,2 to -5,5	2,9	0,0001
PC	-1,7±0,9	-3,7 to -0,7	-3,7±1,0	-5,8 to -2,6	2,0	0,0006

Todas as medições lineares, que foram severamente reduzidos em indivíduos DIGH, após o tratamento com hormônio GH obtiveram-se a SDS média variando de -1,2 para -2,8. Alterações destas medidas provocam uma diferença média entre os dois grupos de maior que 1,0 de SDS. O comprimento de maxila (Co-A) que foi a medida linear mais afetada nos pacientes com DIGH, foi também a medida com maior diferença de média entre grupos, com 3,7 SDS.

Todas as medições angulares foram semelhantes entre os grupos tratados com e o grupo com DIGH sem tratamento, com a exceção do ângulo gonial, que apresentou no grupo tratado com GH uma diferença média SDS de 1,9. O ângulo gonial reduziu de 2,5 para 0,6, sendo o ângulo mais responsivo ao GH, como resultado insere este valor na faixa de normalidade (-1 a 1), o que clinicamente é visto como uma face mais adulta.

6 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo de crescimento craniofacial em um grupo homogêneo de adultos, com tratamento da deficiência isolada do hormônio do crescimento, e apresentando indivíduos com a mesma anomalia genética. Todos os relatos anteriores incluíam crianças ou adolescentes, e ratos, portanto, sem conclusão do desenvolvimento craniofacial (CANTU et al., 1997; FUNATSU et al., 2006; KJELLBERG, 2007; DE FARIA et al., 2009; SALAS-FLORES et al., 2010; SINGLETON et al., 2006;).

Nos pacientes com DIGH que realizaram o tratamento de reposição hormonal as medidas lineares apresentaram uma melhora, sendo a mais responsiva o comprimento maxilar que na deficiência do GH foi também a medida mais afetada, conforme vimos nos nossos resultados apresentando maior diferença de média entre grupos, com 3,7 EDP. Nos pacientes com deficiência isolada do hormônio do crescimento todas as medidas lineares foram severamente reduzidas, sendo o comprimento de maxila a medida linear mais afetada (OLIVEIRA NETO, 2011). No estudo de Kjellberg e colaboradores em 2000, os meninos com baixa estatura com ou sem deficiência do hormônio do crescimento também apresentaram resultados semelhantes, com todas as medidas menores com relação ao grupo de referência, e o ângulo gonial aumentado.

Todas as medidas lineares dos pacientes com a deficiência isolada do hormônio do crescimento aumentaram com o tratamento de reposição hormonal, porém o comprimento maxilar foi a medida linear mais responsiva, entretanto as medidas angulares não apresentaram mudanças significativas no nosso grupo, com exceção do ângulo gonial. Nos pacientes com deficiência não-isolada do GH após tratamento de reposição hormonal houve um incremento nas medidas de comprimento ântero-posterior da maxila, ângulo do plano mandibular e ângulo ANB (SALAS-FLORES et al., 2010). No estudo de Funatsu et al. 2006 o comprimento maxilar tendeu a aumentar de acordo com a duração da terapia GH. O aumento do crescimento em comprimento maxilar pode ser explicado por um efeito de estímulo de GH no septo nasal cartilaginoso (SALAS-FLORES, 2010).

As medidas angulares dos pacientes com DIGH após terapia reposicional com GH obtiveram valores semelhantes com o grupo DIGH sem tratamento, com exceção do ângulo

gonial que após a reposição reduziu de 2,5 EDP para 0,6 EDP, sendo o ângulo mais responsivo ao GH, como resultado insere este valor na faixa de normalidade (-1 a 1), o que clinicamente é visto como uma face mais adulta. No estudo de Funatsu em 2006 o ângulo gonial, SNA e SNB, foram significativamente menores com o tratamento hormonal. O ângulo gonial tanto na terapia a curto quanto longo prazo, e em ambos os sexos manteve-se significativamente menor (FUNATSU et al., 2006). As medidas angulares mostrou um ligeiro incremento do ângulo do plano mandibular (SALAS FLORES et al., 2010).

No presente estudo, as medidas lineares foram mais responsivas, e as angulares, apenas o ângulo gonial. No estudo de Kjellberg 2007, os meninos obtiveram aumento do crescimento maxilar. Quase todas as medidas lineares foram normalizados, exceto comprimentos base mandibular e cranianos e altura facial anterior. Todos os ângulos sagitais (S-N-SS, s-N-SM, s-N-PG, N-SS-PG) melhoraram significativamente durante o período de crescimento. O eixo GH/IGF-I desencadeia diferentes respostas na região craniofacial, desta as estruturas mais afetadas são: a cartilagem da cabeça da mandíbula e base do crânio. (LITSAS, 2015).

Todas as medidas lineares do presente estudo obtiveram aumento significativo das suas medidas, com valores variando de -1,2 a -2,8, apresentando valores mais próximos da faixa de normalidade. De Faria e colaboradores concluíram que o grupo que realizou terapia de reposição hormonal após o início do estudo, comparando as medidas obtidas na primeira e última radiografia, obteve um aumento significativo na base posterior do crânio (S-Ar), comprimento mandibular (Co-Gn) e terço inferior da face (ANS-Me).

No presente estudo os pacientes com DIGH possuíam um rosto e perfil harmonioso e após a terapia de reposição hormonal o perfil se manteve harmonioso. Já no início do estudo De Faria e colaboradores (2009) 50% (n = 11) dos pacientes apresentaram um rosto e perfil harmonioso. Durante o tratamento com GH nenhum dos pacientes desenvolveu desarmonia facial e comparando as avaliações iniciais e finais, dois pacientes com perfil desarmônico devido ao crescimento mandibular atingiram harmonia facial.

Desta forma, os dados do nosso trabalho demonstram que a aplicação do GH aumentam as medidas lineares, não alterando as angulares, o que manteve um padrão facial

harmônico, e clinicamente com padrão oclusal menos patológico. Estudos futuros poderão elucidar se a aplicação do GH promove alterações significativas no tamanho dentário e padrão vocal. Assim, complementando a caracterização da ausência e presença do GH no complexo craniofacial.

7 CONCLUSÕES

- As medidas lineares que na DIGH apresentavam-se aumentadas com redução do EDP, com a suplementação hormonal do GH a amplitude destas medidas reduziu.
- Já as medidas angulares, após a suplementação do hormônio não foram expressivamente alteradas, exceto do ângulo gonial que se apresentava aumentado, e após a suplementação hormonal obteve redução.
- Pacientes com DIGH tratados com Hormônio do Crescimento quando comparados com os pacientes sem tratamento apresentam suas medidas cefalométricas aumentadas tendendo à normalidade.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR-OLIVEIRA, M. H.; GILL, M. S.; BARRETO E. S.; ALCANTARA, M. R.; IRAKI-MOUD, F.; MENEZES, C. A.; SOUZA, A. H. O.; MARTINELLI, C. E.; PEREIRA, F. A.; SALVATORI, R.; LEVINE, M. A.; SHALET, S. M.; CAMACHO-HUBNER, C.; CLAYTON, P. E. **Effect of severe growth hormone (GH) deficiency due to a mutation in the GH-releasing hormone receptor on insulin-like growth factor (IGFs), IGF-binding proteins and ternary complex formation throughout life.** Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, v84: p 4118–4126, july, 1999.

AGUIAR-OLIVEIRA, M. H; MARTINELLI JÚNIOR, C. E. **Crescimento Normal: Avaliação e Regulação Endócrina** In: ANTUNES-RODRIGUES, J.; MOREIRA, A. C.; ELIAS, L. L.; CASTRO, M.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H.; Neuroendocrinologia Básica e Aplicada. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S/A, 2004, p. 366-389.

BEHBEHANIA, F. et al. **Racial Variations in Cephalometric Analysis between Whites and Kuwaitis.** Angle Orthodontist, v. 76, n. 3, p 406-411, May, 2006.

BOGUSZEWSKI, C. L. **Genética Molecular do Eixo GH-IGF-I.** Arq Bras Endocrinol Metab v. 45 n.1, Fev. 2001.

CANTU G; BUSCHANG, P.; GONZALEZ, J. **Differential growth and maturation in idiopathic growth-hormone-deficient children.** The European Journal of Orthodontics. v.19, n.2, p.131-139, april, 1997.

DE FARIA, M. E. J.; CARVALHO, L. R.; ROSETTO, S. M.; AMARAL, T. S.; BERGER, K.; ARNHOLD, I. J; MENDONÇA, B. B. **Analysis of Craniofacial and Extremity Growth in Patients with Growth Hormone Deficiency during Growth Hormone Therapy.** Hormone Research. v71, p173–177, july, 2009

FUNATSU, M.; Sato, k.; MITANI, H. **Effects of Growth Hormone on Craniofacial Growth.** The Angle Orthodontist: Vol. 76, n 6, p 970-977, November, 2006.

GLEESON, H.; BARRETO, E.S.A; SALVATORI, R.; COSTA, L.; OLIVEIRA, C.R.P.; PEREIRA, R.M.C; CLAYTON,P.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. **Metabolic effects of growth hormone (GH) replacement in children and adolescents with severe isolated GH deficiency due to a GHRH receptor mutation.** Clinical endocrinology. V66, n4, p466-474, april, 2007.

GUYTON, A. C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2011, 12ª ed.

HWANG, Chung-Ju; CHA, Jung-YUL. **Orthodontic treatment with growth hormonetherapy in a girl of short stature.** American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. v126, n1, p118-126, july 2004.

KJELLBERG, H.; BEIRING, M.; ALBERTSSON, W. K. **Craniofacial morphology, dental occlusion, tooth eruption, and dental maturity in boys of short stature with or without growth hormone deficiency.** European Journal of Oral Sciences. V. 108, p.359-367, june, 2000.

KJELLBERG, H.; WIKLAND K. A. **A longitudinal study of craniofacial growth in idiopathic short stature and growth hormone-deficient boys treated with growth hormone.** European Journal of Orthodontics, v 29, p 243–250, May 2007.

LITSAS, G. **Growth Hormone and Craniofacial Tissues. An update.**The Open Dentistry Journal, v 9, n 2, p1-8,2015.

MARTINS, D.R.; JANSON, G.R.P.; ALMEIDA, R.R.; PINZAN, A.; HENRI,J.F. **Atlas de Crescimento Craniofacial.** São Paulo: editora Santos, 1998, 1ª ed.

OLIVEIRA NETO, Luiz Alves. **Achados cefalométricos em adultos com deficiência genética e isolada do hormônio do crescimento.** Monografia (Odontologia), Universidade Federal de Sergipe. 2011.

OLIVEIRA-NETO, L. A. **Características orofaciais na deficiência genética e isolada do hormônio de crescimento.** Monografia (Odontologia), Universidade Federal de Sergipe, 2007.

SAAD, M. J. A.; MACIEL, R. M. B.; MENDONÇA.B.B. **Endocrinologia.** São Paulo: Atheneu, 2007.

SALAS-FLORES, Ricardo; GONZÁLEZ-PEREZ, Brian; BARAJAS-CAMPOS, Ricardo L.; GONZALEZ-CRUZ, BETZABE. **Changes on craniofacial structures in children with growth-hormone-deficiency.** Rev Med Inst Mex Seguro Soc. v 48, n6, p591-595, Nov-Dec, 2010.

SALVATORI, R. **Growth hormone and IGF-1. Reviews in endocrine & metabolic disorders.** V. 5 n. 1 p.15-23. 2004.

SALVATORI, R.; HAYASHIDA, C.Y.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H.; PHILIPS, J. A.; SOUZA, A. H. O.; GONDO, R. G.; TOLEDO, S. P. A.; CONCEIÇÃO, M. M.; PRINCE, M.; MAHESHWARI, H. G.; BAUMANN, G.; LEVINE, M. A. **Familial dwarfism due to a novel mutation of the growth hormone releasing hormone receptor gene.** Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. v 84, p917–923, Mar, 1999.

SINGLETON, Douglas, A.; BUSCHANG, Peter H.; BEHRENTS Rolf, G.; HINTON, Robert J. **Craniofacial growth in growth hormone-deficient rats after growth hormone supplementation.** American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. V 130, n1, p69-82, July 2006.

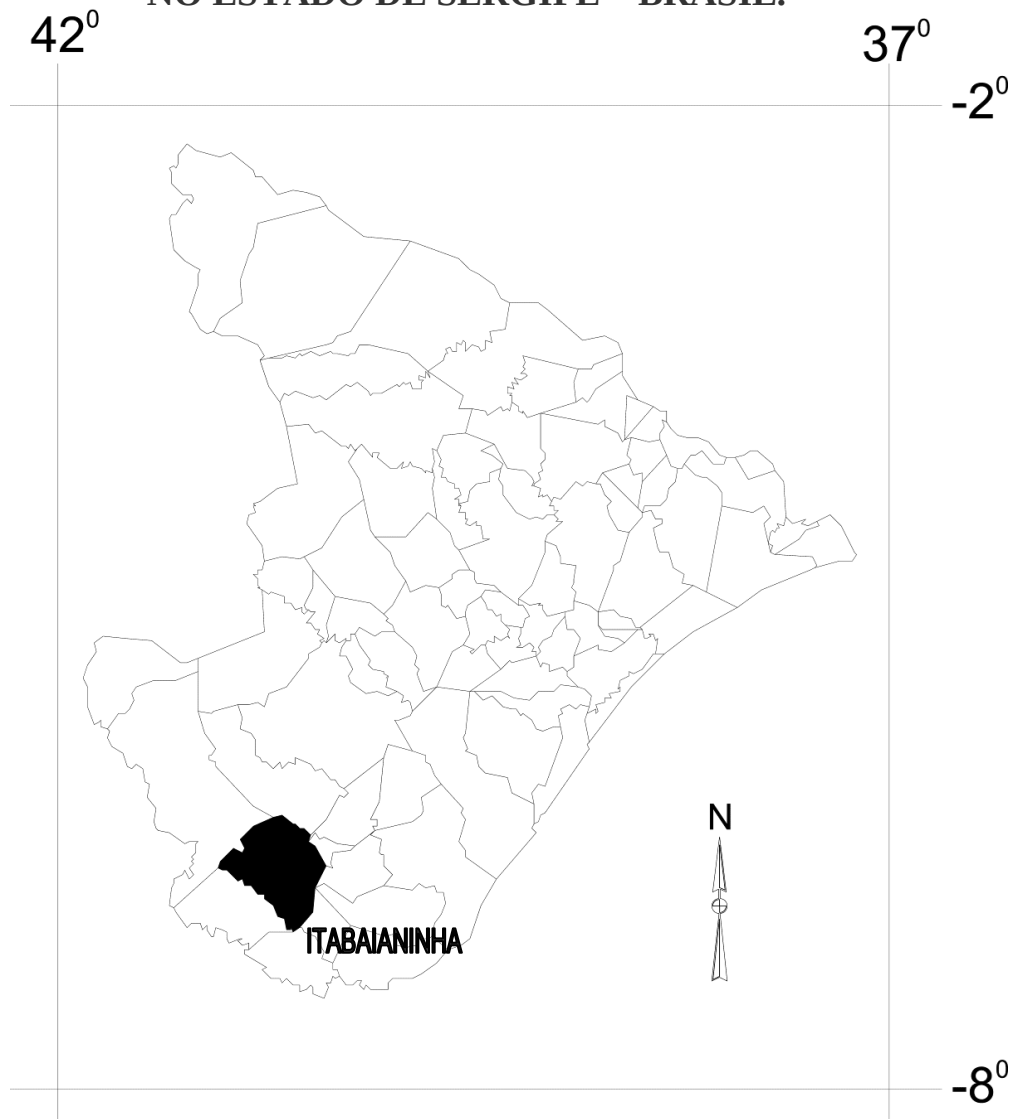
SOUZA, A. H. O.. **Estudo genético das crianças de Carretéis: deficiência familiar isolada do hormônio do crescimento-Itabaianinha/SE.** São Cristóvão, 1997. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança) - Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, Universidade Federal de Sergipe.

SOUZA, A.H.O. **Growth or somatotrophic hormone: new perspectives in isolated GH deficiency after description of the mutation in the GHRH receptor gene in individuals of Itabaianinha county, Brazil.** Arq Bras Endocrinol Metab., São Paulo, v. 48, n. 3, Jun, 2004.

VILLAR, Lúcio. **Endocrinologia clínica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013, 5ª ed.

WAJNRAJCH, M..P.; GERTNER, J.M.; HARBISON, M.D.; CHUA, S.C.J.; LEIBEL R.L. **Nonsense mutation in the human growth hormone-releasing hormone receptor causes growth failure analogous to the little (*lit*) mouse.** Nat Genet., V.12, p.88-90, Jan, 1996.

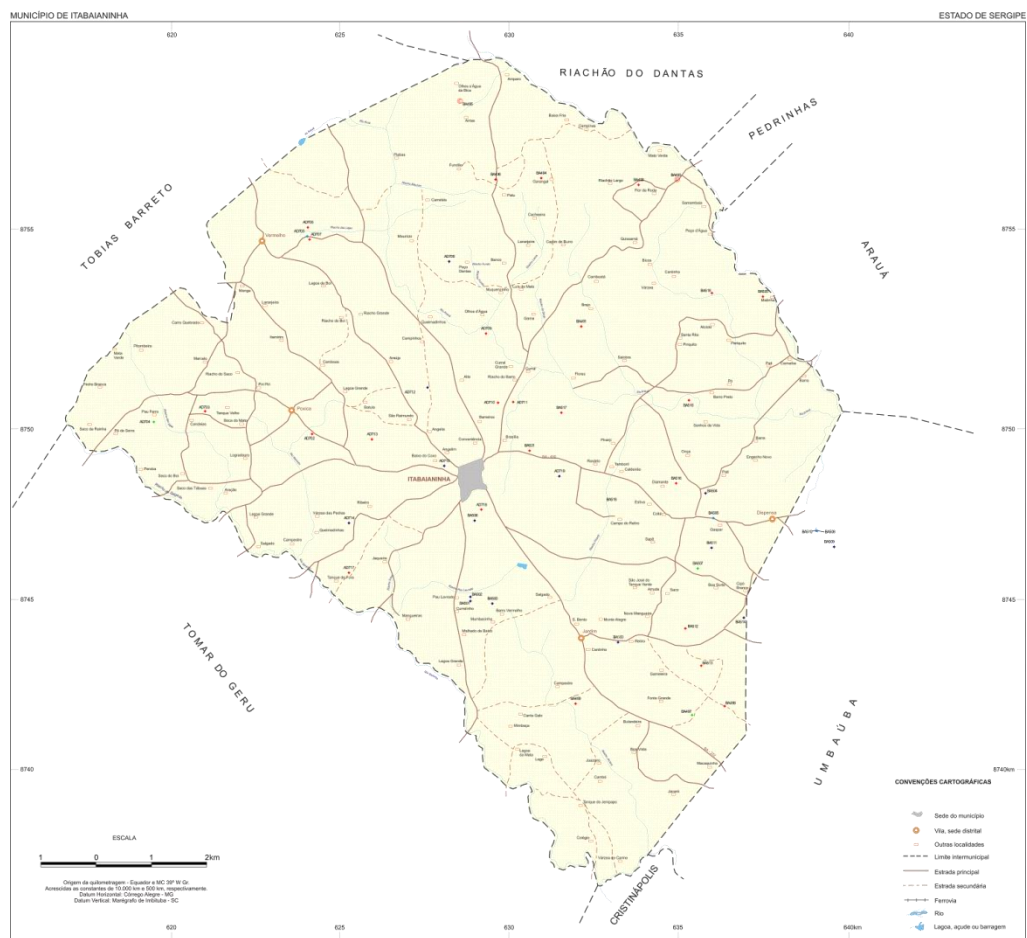
ANEXO 01

LOCALIZAÇÃO DO MUNICÍPIO**NO ESTADO DE SERGIPE – BRASIL.**

ANEXO 02

MUNICÍPIO DE ITABAIANINHA

- 2002 -



ANEXO 03

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP

PARECER N° 1361/2004

Registro CONEP: 10212(Este n° deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Registro CEP: 043/2004

Processo n° 25000.064789/2004-90

Projeto de Pesquisa: "*Consequências da deficiência isolada e vitalícia do hormônio do crescimento*".

Pesquisador Responsável: **Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira.**

Instituição: **Universidade Federal de Sergipe/SE**

Área Temática Especial: Genética humana c/c cooperação estrangeira.

Ao se proceder à análise das respostas ao Parecer CONEP n° 1112/2004, relativo ao projeto em questão, considerou-se que:

- a- Foram atendidas as solicitações do referido parecer.
- b- O projeto preenche os requisitos fundamentais das Resoluções CNS 156/96 e 292/99, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos:
- c- O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição supracitada.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

WILLIAM SAAD HOSSNE Coordenador da CONEP/CNS/MS

Situação: **Projeto aprovado**

Brasília, 15 de julho de 2004.